

ÜBER DIE FORENSISCH VERWERTBAREN PAPIER- UND
DÜNNSCHICHTCHROMATOGRAPHISCHEN DIFFERENZIERUNGSMÖGLICHKEITEN
BEI BARBITURATHALTIGEN HYPNOTICIS
IN VERBINDUNG MIT EIGENEN EXPERIMENTELLEN UNTERSUCHUNGEN
VON ALLYLBROMALLYLBARBITURSÄURE, VINYLMETHYLBUTYLBARBITURSÄURE
UND BUTOBARBITAL

von

BARBARA HEINRICH geb. Sattler

1968

Aus dem Institut für Gerichtliche Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. H. Leithoff)

ÜBER DIE FORENSISCH VERWERTBAREN PAPIER- UND
DÜNNSCHICHTCHROMATOGRAPHISCHEN DIFFERENZIERUNGSMÖGLICHKEITEN
BEI BARBITURATHALTIGEN HYPNOTICIS
IN VERBINDUNG MIT EIGENEN EXPERIMENTELLEN UNTERSUCHUNGEN
VON ALLYLBROMALLYLBARBITURSÄURE, VINYLMETHYLBUTYLBARBITURSÄURE
UND BUTOARBITAL

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

BARBARA HEINRICH geb. Sattler
aus Greiz/Thüringen

MAINZ 1968

Dekan: Prof. Dr. L. Diethelm
Referent: Prof. Dr. H. J. Wagner
Korreferent: Prof. Dr. H. Leithoff
Tag der mündlichen Prüfung: 3. Februar 1968



Gesamtherstellung:

Ditters Bürodienst Mainz

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Literaturteil	1
I. Einleitung	1
1. Die Bedeutung der Hypnotika in forensisch-toxikologischer Hinsicht und die bisherigen Untersuchungsmethoden	1
2. Problemstellung und Ziel der Arbeit (Tabelle A)	3
II. Papierchromatographische Untersuchungen	10
1. Zusammenstellung der Literaturangaben in Tabelle B, ferner die Erläuterung dieser Tabelle durch die Tabellen 1 - 7	10
2. Erörterung der Identifizierungsmöglichkeiten von Reinsubstanzen und ihrer Stoffwechselprodukte mit Hilfe von Rf-Werten, Metaboliten, Laufmitteln, Sprühreagenzien und Sichtbarmachung durch UV-Licht	77
a) Rf-Werte, Metaboliten und Laufmittel (Vergleich der Rf-Werte)	77
b) Sprühreagenzien und UV-Licht	102
III. Dünnschichtchromatographische Untersuchungen	104
1. Zusammenstellung der Literaturangaben in Tabelle C	104
2. Diskussion der Identifizierungsmöglichkeiten von Reinsubstanzen und ihrer Stoffwechselprodukte	129
a) Rf-Werte, Metaboliten und Laufmittel (Vergleich der Rf-Werte)	129
b) Sprühreagenzien und UV-Licht	134

	Seite
B. Experimenteller Teil	136
I. Problemstellung	136
II. Literaturangaben	136
1. Allylbromallylbarbitursäure	136
2. Vinylmethylbutylbarbitursäure	136
3. Butobarbital	136
III. Versuchsbeschreibung	137
1. Versuche in vivo und in vitro	137
a) Versuche in vitro	137
b) Versuche in vivo	137
2. Aufarbeitung des Urins	137
3. Herstellung der Platten	138
4. Auftragen der Substanzen	138
5. Angewendete Laufmittel	140
6. Sichtbarmachen der Substanzen	140
7. Auswertung der Ergebnisse	140
IV. Ergebnisse der Untersuchungen der drei Medikamente .	141
C. Zusammenfassung	143
D. Literaturverzeichnis	144

A. LITERATURTEIL

I. EINLEITUNG

1. Die Bedeutung der Hypnotika in forensisch-toxikologischer Hinsicht und die bisherigen Untersuchungsmethoden

Die Einführung der Barbitursäurederivate stellte sicherlich eine große Bereicherung der Therapie von Schlafstörungen dar. Sie sind neben vielen anderen Hypnotika, wie zum Beispiel den Carbaminsäurederivaten, Monoureiden, Piperidinderivaten und anderen mehr, auch heute noch die am häufigsten verwendeten Schlafmittel.

Durch Abwandlungen ist ihre Zahl ständig im Steigen begriffen, hinzu tritt noch die Kombination mehrerer Barbiturate in einem Mittel. Dies hat wiederum ein starkes Anwachsen der Präparate auf dem Arzneimittelmarkt zur Folge, so daß sich aus dieser Tatsache auch die ständig zunehmende Nachfrage erklärt. Allein in Amerika stieg der Verbrauch in den Jahren 1933 bis 1948 um das Vierfache (Luchmann 58).

Schon sehr bald nach Entdeckung der Barbiturate stellte sich heraus, daß bei ihrer Anwendung Vorsicht geboten ist, weil unter anderem Sucht und Gewöhnung auftreten können. Schmidt (81) fand, daß nächst dem Kohlenmonoxyd die synthetischen Schlafmittel, einschließlich der Barbiturate, den größten Teil aller Vergiftungen verursachen.

Ferner ist noch auf die Häufigkeit ihrer Verwendung zu Selbstmordzwecken hinzuweisen. Luchmann (58) führt hierzu an, daß bei 20 - 50% aller Suicidfälle Barbiturate eingenommen werden. Auch er weist wie Schmidt (s. o.) auf die nur sporadisch bekannt werdenden Zahlen des Schlafmittelmisbrauchs hin.

Eine weitere Gefahr liegt in ihrer Verwendung bei gleichzeitigem Alkoholgenuß. Dazu stellt Doenicke (25) bei Untersuchungen mit Butabarbituraten fest, daß nach Einnahme dieser Mittel schon geringe Alkoholmengen zu einer schweren Trunkenheit führen. Bedingt durch den Synergismus von Alkohol und Barbituraten kann es unbeabsichtigt zu tödlichen Vergiftungen kommen.

Ein nicht zu übersehendes Problem ist der Anstieg der Verkehrsunfälle nach Einnahme von Sedativa (Wagner 97).

Es ist daher die Forderung nur zu gut verständlich, daß Reihenuntersuchungen auch an nicht unter Alkoholeinfluß stehenden Verkehrsteilnehmern vorgenommen werden sollen. Die Aussagen der Beschuldigten sind immer nur subjektiv zu bewerten, und es werden deshalb objektive Untersuchungen, die in der Regel an Blut oder Harn gebunden sind, notwendig.

Der Nachweis im Blut scheiterte häufig an der Diskrepanz zwischen Arzneimittelkonzentration und der Erfassungsgrenze der jeweiligen Methode. Harnproben werden meistens nur dann entnommen, wenn bereits frühzeitig der Verdacht auftaucht, daß Medikamente beim auffälligen Verhalten des Beschuldigten eine Rolle spielen (Schmidt 81). In diesem Zusammenhang weist Vidie (95) darauf hin, daß bereits eine Harnmenge von 30 ml für Papier- und Dünnschichtchromatographie eine ausreichende Menge sei, um einen Nachweis erbringen zu können.

Da im Laufe der Jahre zahlreiche Vergiftungen, zum Teil zufällige, zum Teil beabsichtigte, beobachtet wurden, und auch sonst, wie oben angeführt, Mißbrauch mit Barbituraten geübt wurde, unterliegen sie heute in Deutschland dem Rezeptzwang. Dessen ungeachtet sind die Unfälle und Selbstmorde durch Barbitursäurederivate auch heute noch sehr häufig.

Für den toxikologischen Nachweis bereiten sie wegen ihrer Vielfalt gewisse Schwierigkeiten, weil sie keine streng spezifischen Reaktionen liefern.

Entsprechend der Funktion der Niere bei der Barbituratausscheidung dient in erster Linie der Harn als Untersuchungsmaterial für den chemischen Nachweis. Es wurden Methoden entwickelt, mit denen die Toxikologie mit relativer Sicherheit arbeiten kann. So werden mit gutem Erfolg unter anderem die Spektralphotometrie, mikrochemische Farb- und Fällungsreaktionen und die Ermittlung physikalischer Konstanten wie Mikroschmelzpunktbestimmung angewandt.

Schwierigkeiten treten oft bei der Identifizierung und Trennung verschiedener Substanzen nebeneinander auf. Zur Überwindung dieser Probleme werden heute chromatographische Verfahren verwandt, wobei sowohl physikalische als auch chemische Vorgänge genutzt werden.

Der Verteilungsprozeß steht im Vordergrund bei der häufig angewandten Methode der Papierchromatographie. Bei der Gaschromatographie können Adsorption und Verteilung gebraucht werden. Das seit einigen Jahren gebrauchte Verfahren der Dünnschichtchromatographie beruht vorwiegend auf der Adsorption.

Die Chromatographie ermöglicht es vor allem, Abbauprodukte zu erfassen, die

oft für einen zu untersuchenden Stoff charakteristisch sind. Besonders beschäftigt haben sich damit:

Mohrschulz (63;64) und Frahm, Gottersleben und andere (31;32).

Zahlreiche Arbeiten über die Anwendung von Papier- und Dünnschichtchromatographie bei der Untersuchung von Schlafmitteln und Sedativa kommen aus dem Bereich der Pharmakologie, Pharmazie und Gerichtsmedizin. Die häufig grundlegenden Ergebnisse beweisen zugleich die Anwendungsbreite dieser beiden Chromatographie-Verfahren.

2. Problemstellung und Ziel der Arbeit

Auf dem Gebiet der Papier- und Dünnschichtchromatographie sind in den letzten zwei Jahrzehnten eine große Anzahl von Publikationen erschienen. Die Dünnschichtchromatographie, von Stahl vor ca. acht Jahren eingeführt, hat gegenüber der Papierchromatographie als Analysenverfahren mehr und mehr an Bedeutung gewonnen. Das Ziel dieser Arbeit soll eine gewisse Zusammenfassung und somit eine Vergleichsmöglichkeit der bisher vorliegenden papier- und dünn-schichtchromatographischen Untersuchungen von Barbituraten sein. Dabei wurden aus den einzelnen Arbeiten vor allem die Daten über Rf-Werte, Papiersorten, Art der Glasplatten, Laufmittel, Sprühreagenzien, UV-Licht-Nachweis und Metaboliten übernommen und diese abschließend einer vergleichenden Überprüfung unterworfen. Es wurden nur diejenigen Barbiturate erfaßt, die nach Negwer (65) als "Hypnotika" bezeichnet werden. Eine Ausnahme bildet das barbiturathaltige Schlafmittel Speda^R, welches Negwer in seinem Arzneimittelverzeichnis nicht aufgeführt hat, das aber als Hypnotikum des öfteren Verwendung findet.

Die vollständige Erfassung der Veröffentlichungen von 1954 bis 1964 (Dezember) wurde angestrebt. Maßgebend für die Zusammenstellung der Publikationen waren die im Literaturverzeichnis zum Schluß angeführten Nachschlagewerke.

Bestellte Schriften, die bis Januar 1966 nicht zu erhalten waren, konnten bei der Bearbeitung nicht mehr berücksichtigt werden. Arbeiten, die in der innerdeutschen Fernleihe nicht auszuleihen waren, konnten ebenfalls nicht herangezogen werden.

Die Tabelle A enthält die in der Arbeit vorkommenden Barbitursäurederivate, ihre im Folgenden gebrauchten abgekürzten Bezeichnungen und die von Negwer (65) angegebenen systematischen Namen nebst ihren jeweiligen Synonyma.

Sofern kein von der WHO vorgeschlagener Freiname im Nachschlagewerk für

organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyma (Negwer 65) angegeben wurden, richtet sich die Abkürzung des jeweiligen Hypnotikums nach dem systematischen Namen.

Tabelle A

Abkürzungen in den Tabellen	Freiname	Systematischer Name	Synonyma
ÄBU	Äthylbutyl- barbiturs.	5-Äthyl-5sek. - butyl-barbitur- säure	Bubartal, Butabarbital Butabarpal, Butisol, Nera- van, Noctinal
ÄCR	Äthylcrotyl- barbitursäure	5-Äthyl-5-cro- tylbarbiturs.	Barotalum, Go 1046, Kalypnetten, Kalypnon
ÄHE	Äthylhexyl- barbiturs.	5-Äthyl-5- hexylbarbitur- säure	Hebaral, Hexetal-Hexe- thal, Ortal, Ortol
ÄIP-Ca	Äthylisopro- pylbarbitur. - Ca-Salz	5-Äthyl-5- isopropylbarbi- turs.	Ipral
ALL	Allobarbital	5, 5-Diallylbar- bitursäure	Allobarbitone, Allylbarbi- tural, Alnox, Barballyl, Barbital, Curral, Diadol, Diafanal, Dial, Diallylbar- bital, Diallymal, Diallynal Dorm, Dormallyl, Dwuallyl Malil(um), Maly, Novallyl
ABA	Allylbrom- allylbarbiturs.	5-Allyl-5- bromallylbar- bitursäure	Brallobarbital, U. C. B. 5033, Vesperone
ABU	Allylbutylbar- bitursäure	5-Allyl-5-n- butylbarbiturs.	Idobutal
AMB	Allylmethylbu- tylbarbiturs.	5-Allyl-5- (1'-methylbutyl)- Barbiturs.	Barbosec, Evronal, Hypotrol, Meballymalum, Quinalbar- bital, Quinalbarbiton, Seco-

Abkürzungen in den Tabellen	Freiname	Systematischer Name	Synonyma
			barbital, Secobarbitone, Sedonal, Seconal, Seotal
AsB	Allyl-sek. - butylbarbiturs.	5-Allyl-5-sek. - butylbarbiturs.	Lotusate, Lutawin, Pro- fundol, Talbutal
AMO	Amobarbital	5-Äthyl-5-isi- amylbarbiturs.	Amital, Amobarbitone Amybal, Amycal, Amy- dorm, Amylobarbites Amylobarbitone, Amy- tal, Amytalily, Dorlotyn, Dormytal Etamyl, Eunocetol, Isomyl Isomytal, Isonal "Marsan" Pentymal, Somnal, Stada- dorm, Transital "Miquel"
ABL	Amylbromal- lylbarb.	5-sek. -Amyl-5- (β-bromallyl)- barbiturs.	R 239, Sigmodal
ABL-Na	Amylbromal- lylbarb. -Na- Salz	5-sek. -Amyl-5- (β-bromallyl)- barbiturs. -Na- Salz	Rectidon, Recton
BAR	Barbital	5, 5-Diäthyl- barbitursäure	Aethinal, Äthylbarbital Alvenol, Barbaethyl, Bar- biton, Barbitural, Barbitu- rin, Barbityl, Chemovonal Deba, Diäthylbarbital Dicumal, Diemal, Dorma- nol, Hipnogeno, Hupnosol Hypnofer, Hypnogène, Hypnoral, Lethe, Malonal Neuronida, Peralga, Séde- val, Sedival, Sonal, Uro- nal, Veronal, Vespéral

Abkürzungen in den Tabel- len	Freiname	Systematischer Name	Synonyma
BAR-Na	Barbital-Na- Salz	5, 5-Diäthyl- barbiturs. -Na- Salz	Calmine, Embinal, Medinal Natrinal, Oneiragon, Som- brinal, Soprinal
BUA	Butalbital	5-Allyl-5- isobutylbarbi- tursäure	Allylbarbital, Alisobuma- lum, Itobarbital, Sandoptal Tetrallobarbital
BUT	Butobarbital	5-Äthyl-5-n- butyl-barbiturs.	Butenil, Buteryl, Butethal Butobarbitone, Butobarbitu- ral, Butynoct, Etoval, Hyper- butal, Longanoct, Monodorm Neonal, Securonol, Sonerile Soneryl, Soporigen, Suppo- neryl
BBA	Butylbrom- allylbarb.	5-sek. -Butyl- 5-β-bromallyl- barbitursäure	Butallylonal, Sonbutal
BBA-Na	Butylbrom- allylbarbiturs. - Na-Salz	5-sek. -Butyl- 5-β-bromallyl- barbiturs. -Na- Salz	Pernocton, Pernoston
CYC	Cyclobarbital	5-($\Delta^{1,2}$ -Cyc- lohexenyl)- 5-äthylbarbiturs.	Äthylhexabital, Cavonyl Cyclobarbiton (e), Cyclo- dorm, Cyclohexal, Cyclo- hexemal, Cyclosedal, Cyk- lonal "Leo", Dormiphen Fanodormo, Hexemal, Hyp- noval "Richter", Namuron Normanox, Palinum, Pano- dorm, Phanodorm, Phanoc- tal, Phanodorn, Phanotal Philodorn, Phanoctal, Philo- dorm, Prällumin, Prodorm "Nyco", Somnokalan, Spa

Abkürzungen in den Tabel- len	Freiname	Systematischer Name	Synonyma
			tinox, Tetrahydropheno- barbital
CHÄ	Cyclohepte- nyläthylbar- biture.	5-(1'Cyclo- heptenyl)-5- äthylbarbiturs.	Heptabarbital, Hepta- barbitone, Medapan, Medomin
CPE	Cyclopente- nylallylbarbi- tursäure	5-Cyclopenten- (2')-yl-5-allyl- -barbitursäure	Cyclopal, Cyclopan Dormisan
DÄT	Diäthylthio- barbiturs.	5, 5-Diäthyl-2- thio-barbiturs.	Certodorm, Ibition, Sedo- thyron, Thiobarbital Thiothyr
FIP	Furfuryliso- ppylbarbiturs.	5-Furfuryl-5-iso- propylbarbiturs.	Dormovit
HEX	Hexobarbital	5-($\Delta^{1,2}$ -Cyclo- hexenyl)-5- methyl-N-methyl- barbitursäure	Barbidorm, Cavohexan Citodon, Citodorm, Cito- pan "Nyco", Cyclobarbi- tal "VEB Heyden", Cyclo- nal "May & Baker", Cyclo- pan "Interpharm", Cyclo- ral, Dorico, Enhexymal, Enimalum, Evipal, Evi- pan, Hexenal, Hexobarbi- tal, Hexobarbiton(e) Hexobarbitural, Hexobar- sol, Litarin, Methexenyl Narcangyl, Narcodorm "Katwijk", Narkosan Narkozan, Noctivan, Noc- topan, Novopan, Oevipana Oltopan, Sombulex, Som- nalert, Somnopan

Abkürzungen in den Tabel- len	Freiname	Systematischer Name	Synonyma
IPB	Isopropylbrom- allylbarbiturs.	5-Isopropyl-5- (β -bromallyl)- barbitursäure	Ibomalum, Noctal, Noctenal Nostal, Propaldon, Propallyl- onal, Quietalum
MET	Metharbital	5, 5-Diäthyl-1- methyl-barbiturs.	Endiemalum, Gemonil, Ge- monit, Metharbital, Sch 412
MHO	Methohexital	α -($\frac{1}{2}$)5-Allyl- (1-methyl-2- pentinyl)-barbi- tursäure	Brevital, Brietal, Enallyn- ymalum, Methohexiton(e) Methoxital
MPH	Methylphenyl- barbitursäure	5-Methyl-5- phenyl-barbiturs.	Rutonal
PHE	Phenobarbital	5-Phenyl-5- äthylbarbiturs.	Adonal, Aephenal, Agrypna Amylofene, Aphenylbarbit Aphenyletten, Austrominal Barbapil, Barbenyl, Barbinal Barbiphen, Barbiphenyl, Bar- biris, Barbonal, Barbophen Bialminal, Cabronal, Cal- metten, Calminal, Cema- lonal, Codibarbutal, Corona- letta, Dormina, Dormiral Ensodorm, Epidorm, Episé- dal, Eskabarb, Euneryl, Fene- mal, Fenobarbital, Garde- nal, Glysoletten, Haplopan, Haplos, Helional, Hennolet- ten, Hypnogen "Fragner" Hypno-Tablínnetten, Hysteps Hypnotal, Lefebbar, Leonal "Leo", Lephebar, Lepinal Liquital, Lixophen, Luber- gal, Lumen, Lumesettes, Lumesyn, Luminal, Lumo-

Abkürzungen in den Tabellen	Freiname	Systematischer Name	Synonyma
			fridetten, Luphenil, Lura- min, Molinal, Neurobarb Nirvonol, Nunol, Parkotal Pharmetten, Phenaemal Phenemal, Phenobarbiton(e) Phenobarbitural, Pheno- barbyl, Phenonyl, Pheno- turic, Phenylbarbital Phenyral, Promptonal Seda-Tablinen, Sedicat Sedizorin, Sedonal, Sedo- nettes, Sevenal, Somno- letten, Somnosan, Somo- nal, Spasepilin, Stental Teolaxin, Versomnal Zadoletten, Zadonal
PÄT	Piperidyl- äthylbarbi- tursäure	5-(1-Piperidyl)- 5-äthylbarbiturs.	Eldoral "Heyden"
THI	Thialbital	5-Cyclohexen- (2')-yl-5-allyl- 2-thiobarbiturs.	Intranarkon, Kemithal Thialbarbiton(e), Thial- penton, Thiohexallyma- lum
VIN	Vinbarbital	5-Äthyl-5- (1-methyl- 1- butenyl)-barbi- tursäure	Butenemalum, Delvinal Diminal, Vinbarbiton(e)
VMB ⁺)	Vinylmethyl- butylbarbiturs.	5-Vinyl-(5- methylbutyl)- barbitursäure	Speda

⁺) Anmerk.: VMB (Speda (R) wurde in Negwer (65) nicht aufgeführt.
Siehe Rote Liste (75)

II. PAPIERCHROMATOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN

1. Zusammenstellung der Literaturangaben

In Tabelle B finden sich die Schlafmittel in alphabetischer Reihenfolge. Sie wurden getrennt nach in vivo und in vitro Versuchen. Weiterhin enthält die Tabelle Angaben über Laufmittel, Extrakte, Papiersorten, Rf-Werte, Sprühreagenzien, Nachweismethoden mit UV-Licht und Literaturstellen. Die chemische Identifizierung der Metaboliten, soweit sie aus der Literatur hervorging, findet sich jeweils am Ende einer jeden Aufstellung.

Die folgenden Tabellen Nr. 1 - 7 enthalten die Zahlen und Abkürzungen zur Aufschlüsselung von Tabelle B.

Tabelle 1

Allgemeines:

Extr.	= Extrakt	
Laufm.	= Laufmittel	
Lit.	= Literaturstelle	
Pa.	= Papier	
Pl.	= Platte	
Rf.	= Rf-Wert (Rf x 100)	
Sprühr.	= Sprühreagens	
UV.	= UV-Licht	
()	= schwache Reaktion	
- 0 -	= negatives Ergebnis	
-	= keine Angaben	
$\frac{r}{v}$	= $\frac{\text{rot}}{\text{violett}}$	(d. h. Fleckenfarbe auf farbigem Untergrund)
→	= später	

Tabelle 2:

Extrakte:

B	= Blut
G	= Gewebe
Ga	= Galle
Ge	= Gehirn
K	= Körperflüssigkeit
M	= Magensaft
m	= Metabolit
O	= Organ
U	= Urin
V	= Verdauungstrakt

Tabelle 3:

Farben:

B	= braun
b	= blau
d	= dunkel
G	= gelb
g	= grau
h	= hell
k	= karmin
l	= lila
o	= orange
p	= purpur
R	= rosa
r	= rot
s	= schwarz
t	= türkis
v	= violett
w	= weiß
x	= grün
z	= ziegelrot

Tabelle 4:

Papiersorten:

1	= Schleicher und Schüll 2043a
2	= Schleicher und Schüll 2043b
3	= Schleicher und Schüll 2043b Mgl
4	= Schleicher und Schüll 2045a
5	= Schleicher und Schüll 2045b
6	= Schleicher und Schüll 2045b G1
7	= Schleicher und Schüll 2045b M
8	= Schleicher und Schüll 2043b mit Propylenglykoll (30%) und Äthanol vorbehandelt
9	= Schleicher und Schüll 2043b Mgl mit äthanolischer Dimethylformamidlösung (20%) vorbehandelt
10	= Whatman-1-Papier

Fortsetzung Tabelle 4:

- | | |
|----|--|
| 11 | = Whatman-3-Papier |
| 12 | = Whatman-7-Papier |
| 13 | = Whatman-1-Papier mit Kaliumnitrat vorbehandelt |
| 14 | = Whatman-1-Papier mit Zitronensäurephosphatpuffer auf pH 8
gepuffert |
| 15 | = Niederschlagpapier WF 1 |
| 16 | = Niederschlagpapier WF 14 |
| 17 | = Niederschlagpapier WF 16 |
| 18 | = Toyo-Filterpapier Nr. 3 |
| 19 | = Ilford-Reflexe-Contact-Paper Nr. 50 |

Anmerkung:

- | | |
|-----|------------------|
| M | = matt |
| GL | = nachgeglättet |
| Mgl | = maschinenglatt |

Tabelle 5:

Laufmittel:

- | | |
|----|---|
| 1 | = Methanol/Petroleum/Äther |
| 2 | = Äthanol/Ammoniak (konz) 95 : 5 |
| 3 | = Isopropanol/Chloroform/Ammoniak 45 : 45 : 10 "Deininger" |
| 4 | = Isopropanol/Ammoniak/Chloroform 5 : 2 : 3 |
| 5 | = Isopropanol/Ammoniak 95 : 5 |
| 6 | = Isopropanol/Chloroform/Ammoniak (25%) 51 : 36 : 13 |
| 7 | = Propanol/Chloroform/Ammoniak |
| 8 | = Butanol/Chloroform/Ammoniak 63 : 24 : 13 |
| 9 | = Butanol/Chloroform/Ammoniak 120 : 55 : 25 "Seifert" |
| 10 | = Butanol/Ammoniak 1 : 1 |
| 11 | = Butanol/Ameisensäure/Wasser 10 : 1 : 9 |
| 12 | = Butanol/Dimethylformamid/Wasser 5 : 1 : 4 |
| 13 | = Butanol/Isoamylalkohol/Ammoniak 1 : 1 : 1 |
| 14 | = Butanol/Ameisensäure (15%)/Wasser 20 : 1 : 7 |
| 15 | = Butanol/Ammoniak (25%)/Wasser 25 : 70 : 5 |
| 16 | = Butanol/Eisessig/Salzsäure (10%)/Wasser 80 : 20 : 20 : 20 |
| 17 | = Butanol/Ammoniumhydroxyd |
| 18 | = Butanol/Eisessig/Wasser 40 : 10 : 50 |
| 19 | = Butanol/Pentanol/Ammoniak |

Fortsetzung Tabelle 5:

20	= Butanol/Ammoniak/Wasser 100 : 66 : 33
21	= Butanol/Ammoniumhydroxyd 1 : 3
22	= Butanol/Ammoniak (25%)/Wasser 84 : 8 : 8
23	= Butanol (10%)/Ammoniak (10%)
24	= Butanol/Ammoniak (1,3 n)
25	= Butanol/Wasser/Diäthylaminodampf
26	= Butanol/Ammoniak 10 : 3
27	= Butanol/Isoamylalkohol/Ammoniak
28	= Butanol/Chloroform/Ammoniak 10 : 1 : 2
29	= Butanol (0,1)/Natriumhydroxyd/Äthylenglykoll
30	= Butanol/Natriumhydroxyd/Äthylenglykoll bei pH 12
31	= Butanol/Natriumhydroxyd/Äthylenglykoll bei pH 11,2
32	= Butanol/Benzol/Aqua dest. 25 : 25 : 50
33	= Butanol/Methanol/Aqua dest. 45 : 5 : 50
34	= Butanol/Methanol/Aqua dest. 45 : 5 : 100
35	= Butanol/Ammoniak 90 : 10
36	= Isobutanol/Natronlauge (0,5 n)
37	= Amylalkohol/Butanol/Ammoniak
38	= Amylalkohol (20%)/Ammoniak 2 : 1
39	= Isoamylalkohol/Ammoniak/Äthylenglykoll (50%)
40	= Isoamylalkohol/Ammoniumhydroxyd/Äthylenglykoll 85 : 15 : 5
41	= Isoamylalkohol/Octylalkohol/Methylalkohol/Ammoniumhydroxyd
42	= Isoamylalkohol/Ammoniak
43	= Toluol/Butanol/Eisessig/Wasser 9 : 2 : 4 : 5
44	= Toluol/Eisessig/Wasser 10 : 4 : 5
45	= Toluol/Eisessig 10 : 1
46	= Toluol/Eisessig/Wasser 10 : 4 : 2
47	= Toluol/Eisessig 10 : 2
48	= Chloroform (10%)/Ammoniak (10%) 100 : 50
49	= Chloroform
50	= Benzin/Dioxan 5 : 2
51	= Äthylenchlorid/Natriumcarbonat (0,5 m)
52	= Äthylenchlorid/Natronlauge
53	= Äthylenchlorid/Natriumbikarbonat
54	= Formamid/Chloroform
55	= Formamid/Chloroform/Benzol
56	= Formamid/Benzol

Fortsetzung Tabelle 5:

- 57 = Dimethylformamid/Benzin/Dioxan
- 58 = Ligroin/Dioxan (37%)
- 59 = Azeton/Wasser/Diäthylaminodampf
- 60 = Natriumchlorid/Essigsäure/Wasser
- 61 = Xylol/Dioxan/Toluol/Isopropanol/Ammoniak (25%) 2 : 1 : 1 : 4 : 2

Tabelle 6:

Sprühreagenzien:

- 1 = Amalinsäure ("Murexid")-Reaktion
- 2 = Antimontrichlorid
- 3 = Benzidin/Kaliumjodid/Chlor
- 4 = Dinitrobenzol/Kalilauge
- 5 = Dinitrophenylhydrazin in Trichloressigsäure (50%)
- 6 = Eisen-3-chlorid
- 7 = Goldchlorid/Natronlauge
- 8 = Kaliumferrizyanid (1, 6%)/Kalilauge (2 n)
- 9 = Kaliumpermanganat
- 10 = Kobaltazetat/Isopropylamin
- 11 = Kobaltnitrat/Isopropylamin
- 12 = Kobaltnitrat (0, 25%) in Methanol (absolut)
- 13 = Kobaltnitrat (2%)/Piperidindämpfe
- 14 = Kupfersulfat/Methanol/Diäthylaminum purum
- 15 = Kupfersulfat/Pyridin
- 16 = Kupfersulfat/Pyridin/Diäthylthiocarbamat
- 17 = Kupfersulfat/Pyridin/Diphenylcarbazonlösung (0, 1%) in Äthanol
- 18 = Phosphormolybdänsäure
- 19 = Piperidin (30%) in Methanol (absolut)
- 20 = Piperidin/Morpholin oder Diisobutylamin
- 21 = Quecksilberchlorid/Diphenylcarbazon
- 22 = Quecksilber-2-chlorid/Eosin
- 23 = Quecksilbernitrat/Natriumnitroprussat/Kaliumpermanganat
- 24 = Quecksilbersulfat
- 25 = Reagens nach Deininger: Quecksilber-1-nitrat
- 26 = Reagens nach Dragendorff; I. Wismutsubnitrat
Wasser, Eisessig
II. Kaliumjodid in Wasser

Fortsetzung Tabelle 6:

- 27 = Reagens nach Ehrlich: p-Dimethylaminobenzaldehyd in Salzsäure (6%)
- 28 = Reagens nach Grote: Nitroprussid-Kalium/Natriumkarbonat
- 29 = Reagens nach Lemaire: Quecksilberoxyd (gelb)/Schwefelsäure
konz. /Wasser
- 30 = Reagens nach Munier-Macheboeuf: Wismutsubnitrat und Kalium-
jodid in Eisessig
- 31 = Reagens nach Zwikker: Kobaltnitrat in Äthanol (konz.)/Ammoniak-
dampf
- 32 = Silberacetat
- 33 = Silbernitrat
- 34 = Silbernitrat (0,1%)/Ammoniak 1 : 1
- 35 = Silbernitrat/Kaliumbichromat
- 36 = Silbernitrat/Kaliumbichromat/Natronlauge
- 37 = Sulfanilsäure (diazotiert) in alkoholischer Lösung
- 38 = Thiophenylcarbazon/Schwefelsäure (konz.)/Quecksilberoxyd (gelb)
Wasser
- 39 = Thiophenylcarbazon/Silberazetat
- 40 = Radioaktive Flecken

Tabelle 7:

UV-Licht:

- 1 = UV-Licht
- 2 = alkalische Vorbehandlung mit:

Ammoniak	(25%)
Natronlauge	(0, 5 n)
Kalilauge	(0, 5 n)
- 3 = UV-Licht + Eisenchlorid/Kaliumferrizyanid
- 4 = UV-Licht + Fluorescein in Eisessig/Eisessig/Wasserstoffsuperoxyd/
Kupferazetat (0, 5%)
- 5 = UV-Licht + Kupfersulfat/Pyridin/Chinin/Salzsäuredampf

Tabelle B ÄTHYL BUTYL BARBITURSÄURE (ÄBU) in vitro

Extrakt	Papier	Laufn.	Rf.	Sprühreagens	UV.	Lit.
	2	10	0,72	25	1	80
	2	14	0,95	25	1	
	10	3	0,85-0,95	25/29		
	10	51 wenig	0,38	23		
	10	51 viel	0,15	23		85
	10	52	0,07	23		
	6	26	0,05	)		
	6	27	0,85	)25/13 ^b		29
	6	28	0,73	)		
	10	52	0,18	25		76
	10	48	0,26		2	
	14	49	0,9		2	73
in vivo						
U	?	10	0,72	25		
U	?	14	0,95	25		79
U	2	9	0,60	25		
inkonstant m ₁	2	9	(0,83)	25		80
inkonstant m ₂	2	9	(0,17)	25		
G	?	10	0,73	25/11/38/39/15/16/28		
m ₁	?	?	?			72

U	3	9	0,60	25 gs	88
m ₁	3	9	0,17	25 gs	
B; U	10	10	0,65	32 p/29 dp	43

- (80) m₁ = N-Methylbarbital (inkonstant)
- m₂ = 5-Äthyl-5(1-methylcarboxyläthyl)barbiturs. (inkonstant)
- (72) m₁ = 5-Äthyl-5(3-hydroxy-1-methylbutyl)barbiturs.
- (88) m₁ = 5-Äthyl-5(1-methyl-2-carboxyläthyl)barbiturs.

ÄTHYLCROTYLBARBITURSÄURE (ÄCR)

in vitro

Extrakt	Papier	Laufn.	Rf.	Sprühreagens	UV.	Lit.
	6	61	0,63	25		51
	12	54	0,34		2	59
	2	10	0,66	25/37(G)/96	1	80
	2	14	0,78		1	
	3/17	57	?	38 v → b		52
	9	50	?	3 / 1 r		54
	1	3	0,72	)		
	15	3	0,78-0,81	)		
	15	46	0,71	)		
	4	46	0,53-0,63	) ₂₅		71
	15	47	0,65	)		
	1	47	0,59	)		
	4	47	0,42	)		
	15	6	0,67	25		45
	2	13	0,63			
	2	9	0,70	25 g ^s		47

in vivo

B; V	3	57	0, 58	25	50
U	2	13	0, 70	25 8 ^s	87
U; V	?	13	0, 6-0, 7	)	19
m ₁	?	13	0, 28	) 15 bv	
m ₂	?	13	0, 35	)	

ÄTHYLHEXYLBARBITURSÄURE (ÄHE)

in vitro

Extrakt	Papier	Laufm.	Rf.	Sprühreagens	UV.	Lit.
	2	10	0,76	25		80

in vivo

U	10	21	0,76	29p/32B		1
G	?	10	0,76	25/38/39/15/16/28	1/2	72
B; U	10	10	0,76	32p/29dp		43

(80) fand bei seinen Untersuchungen vier Metaboliten, hat sie aber nicht näher identifiziert.

ÄTHYLISOPROPYLBARBITURSÄURE - Ca-Salz (ÄIP-Ca) in vivo

B; U	10	10	0,59	32p/29dp		43
------	----	----	------	----------	--	----

In der Literatur wurden über dieses Mittel keine in vitro Angaben gefunden.

ALLOBARBITAL (ALL)

Extrakt	Papier	Laufm.	Rf.	Sprühreagens	UV.	Lit.
2	3	0,60	25	64		
6	61	0,55	25	51		
12	54	0,18		59	2	
10	3	0,68-0,81	25/9GB/29			
10	51 wenig	0,07	23			
10	51 viel	0,04	23			85
10	52	0,01	23			
10	36	0,55-0,60	23			
13	19	0,49			5	44
10	44	0,52	)			
10	23	0,64	) 9 $\frac{G}{T}$			98
10	48	0,07	)			
3	57	?	38 v $\longrightarrow$ b			
17	57	?	38 x $\longrightarrow$ r $\longrightarrow$ b			52
9	50	?	3/1 r			54
6	26	0,27	)			
6	27	0,74	) 25/4			29
6	28	0,72	)			

Fortsetzung ALLOBARBITAL (ALL)

in vitro

Extrakt	Papier	Laufm.	Rf.	Spurensagens	UV.	Lit.
	10	33	0,90	)		
	10	32	0,91	)31 v		9
	10	34	0,91	)		
	10	48	0,06		2	73
	14	49	0,81		2	
	5	37	0,41	)25gB/11/21 ^{wR} _{bv} /22 ^w _R		
	5	9	0,29	)17 ^{bw} _{IV} /9/330/7 ^w _{IB}		37
	5	3	0,64	)35G/360		
	5	45	0,34	)?		
	15	6	0,58	25		45
	10	24	0,59	9/10		27
	2	13	0,56	)25 gs		47
	2	9	0,53	)		

in vivo

B; U	2	3	0,48	25 gs		21
U	7	43	0,75	25		96
U	2	3	0,61	25		63

U	?	10	0, 59	25	79
U	?	14	0, 90	25	
U	2	14	0, 90	25/37G/9G	
m ₁	2	14	0, 90	25 B	80
U	2	10	0, 59	25/37G/9G	
m ₁	2	10	0, 40	25 B	
U	10	39	?		2
U	10	21	0, 55	9/29p/32B	4
G	?	10	0, 55	)	3
G	?	24	0, 71	)25/9/38/39/15/	1/2
G	?	59	0, 94	)16/28	72
G	?	25	0, 86	)	
U	?	7	0, 46	25	20
B; U	10	40	0, 36	9G/14bw	
B; U	10	29	0, 47	9G/25	
B; U	10	29 niedr. Temp. 0, 55		9G/25	5
B; U	10	30	0, 55	9G/25	
B; U	10	31	0, 62	9G/14bw	
B; U	10	10	0, 55	32p/29dp/9dB	43
U	2/10	3	0, 66-0, 68	25	7
U	5	3	0, 62	)	
U	5	9	0, 30	) ₂₅	37
U	5	43	0, 75	)	
U	5	45	0, 34	)	
?	5	42	0, 60	121/19 1	78

ALLYLBROMALLYLBARBITURSÄURE (ABA)

Extrakt	Papier	Laufm.	Rf.	Sprühreagens	in vitro	
					UV.	Lit.
	2	10	0,75	)25/9G)	1	80
	2	14	0,95			
	10	3	0,79	25		85
in vivo						
U	?	10	0,75	)		
m ₁	?	10	0,65	)		
m ₂	?	10	0,25	)25		79
	?	14	0,95	)		
m ₂	?	14	0,85	)		
m ₂	2	10	0,25	)25	)1)	80
m ₂	2	14	0,85	)		

m₂ wird von Schmidt (79;80) als Ketovesperone angegeben.

ALLYLBUTYLBARBITURSÄURE (ABU) in vitro

Extrakt	Papier	Laufm.	Rf.	Sprühreagens	UV.	Lit.
	2	10	0,72	)25/9G)	1	80
	2	14	0,92			
	10	24	0,79	9G/10		27

in vivo

	10	40	0,58	9G/14 bw		
	10	29	0,65	)		
B; U	10	29 mit niedr.	0,70	)9G/25		5
		Temp.		)		
	10	30	0,74	)		
	10	31	0,74	9G/14 bw		

ALLYLMETHYLBUTYLBARBITURSÄURE (AMB) in vitro

Extrakt	Papier	Laufm.	Rf.	Sprühreagens	UV.	Lit.
	2	10	0,77	) _{25/9G}	) ₁	80
	2	14	0,95	)	)	
	10	51 wenig	0,83	)		
	10	51 viel	0,61	) ₂₃		85
	10	52	0,43	)		
	10	3	0,90-0,95	25/29		
	10	1	1,00		1	
	12	1	1,00		1	66
	10	53	0,56	25		76

in vivo

U	?	10	0,77	) ₂₅		79
U	?	14	0,95	)		
U	10	21	0,76	32B/9/29p		3
G	?	10	0,76	25/9/38/39/15/16/28	1/2	72
B; U	10	10	0,76	32p/9dp/29dB		43
U	10/2	3	0,87-0,90	25		7
	10	42	0,86	12 1/19 I		78

AMOBARBITAL (AMO)

in vitro

Extrakt	Papier	Laufm.	Rf.	Sprühreagens	UV.	Lit.
	2	3	0, 87	25		64
	12	54	0, 57		)	
	12	38	0, 75		) ₂	59
	12	55	0, 24		)	
	12	56	0, 10		)	
	10	3	0, 89-0, 95	25/29		
	10	51 wenig	0, 68	)		
	10	51 viel	0, 35	) ₂₃		85
	10	52	0, 21	)		
	10	36	0, 77-0, 82	)		
	13	19	0, 80		5	44
Rf.-Werte sind auf	10	1	0, 66		1	66
AMB bezogen(66)	12	1	0, 58		1	
	10	53	0, 35	25		76
	10	24	0, 81	9/10		27
	10	15	0, 77		)	
	10	41	0, 70		) ₁	30
	10	13	0, 70		)	
	10	60	0, 76		)	
	10	16	0, 58	6/9		84

AMOBARBITAL (AMO)

in vivo

Extrakt	Papier	Laufm.	Rf.	Sptthreagens	UV.	Lit.
U	2	3	0,85	25		63
m ₁	?	10	0,75	)		
	?	10	0,2-0,3	)25		79
	?	14	0,95	)		
U	2	10	0,75	)	)	
U m ₁	2	10	0,30	)	) ₁	80
U	2	14	0,95	)25	)	
U m ₁	2	14	0,80	)	)	
U	10	21	0,47	29p		3
m ₁	?	14	0,73	25/9/38/39/15/	) _{1/2}	72
	?	24	0,79	16/28	)	
	2	3	0,85	)		
m ₂	2	3	0,08-0,09	)25		63
m ₁	2	3	0,43-0,45	)		
	10	39	?		) ₂	4
	10	39	?		)	
B; U	10	42	0,85	12 i/19 i		78
	10	40	0,61		2bw	
	10	29	0,69		1	

B; U	10	29 mit nied. Temp.	0, 72	1	5
B; U	10	30	0, 73	1	
B; U	10	31	0, 79	2bw	
B; U	10	10	0, 73		43
U	10/2	3	0, 85-0, 87		7

(80) m₁ = Äthyl-3-hydroxyisoamylbarbitursäure gibt für seine gefundenen
(4) Metaboliten die gleiche chemische Identifizierung an.

AMYL BROMALLYLBARBITURSÄURE (ABL)

Extrakt	Papier	Laufm.	Rf.	Spüthreagens	UV.	Lit.
	2	10	0,78	)25/9)	)1)	80
	2	14	0,92			
	12	10	0,77		4	18

Von ABL konnten in der Literatur keine Angaben über in vivo-Versuche gefunden werden.

AMYL BROMALLYLBARBITURSÄURE - Na-Salz (ABL-Na) in vitro

	6	26	0,72	)	)
	6	27	0,95	)25/13b	)29
	6	28	0,81	)	)

Auch von diesem Schlafmittel wurden keine in vivo-Versuche bei Durchsicht der Literatur gefunden.

in vitro

BARBITAL (BAR)

Extrakt	Papier	Laufm.	Rf.	Sprühreagens	UV.	Lit.
	2	3	0,56	25		64
	6	61	0,47	25		51
	12	54	0,13		2	59
	?	61	0,45	25		48
	10	3	0,60	)		
	10	52	0	)23/25		85
	10	36	0,47	)		
	13	19	0,33		5	44
	10	44	0,26	)		
	10	23	0,50	) $\frac{G}{r}$ /24		98
	10	48	0,03	)		
	3/17	57	?	38		52
	9	50	?	31r		54
	6	57	0,40	)		
	6	58	0,69	)25/13b		29
	6	59	0,78	)		
bezogen auf AMB	10	1	0,07		1	66

Fortsetzung BARBITAL (BAR)

in vitro

Extrakt	Papier	Laufn.	Rf.	Spüthreagens	UV.	Lit.
10	33	0, 87	) _{31v}			9
10	32	0, 92	)			
14	49	0, 67			) ₂	73
10	48	0, 03			)	
6	68	0, 77				
6	69	0, 69				
6	70	0, 58		11v		46
6	71	0, 31				
5	37	0, 33	)25gB/9/21 ^{WR} _{DV}			
5	9	0, 19	)			
5	3	0, 56	)22 ^W _R /17 ^R _{IV} /9 ϕ			37
5	45	0, 19	)33r/7 ^W _{IB} /35 ϕ			
5	46	0, 22	) _{36r}			
1	3	0, 48	)			
15	3	0, 55-0, 61	)			
15	46	0, 35	)			
4	46	0, 21-0, 24	)25			71
15	47	0, 19	)			
1	47	0, 08	)			
4	47	0, 11	)			
10	24	0, 45	9/10			27

45
47

in vivo I

B; U	2	3	0, 37	25	21
B; U	2	8	0, 35	25 gs	
V;B;U	3	57	0, 43	25	50
	7	43	0, 65	25	96
U	10	9	0, 33	25	82
U	7	44	0, 25		96
U	2	3	0, 56	25	63
O	3	9	0, 25	25	34
	8	58	0, 64	21/25	70
U	?	10	0, 48	25	79
U	?	14	0, 90	)	
U	2	15	1, 00		74
	2	10	0, 58	)	
	2	10	0, 22	)	
	2	10	0, 17	)	
m ₁	2	10	0	)	
m ₂	2	10	0, 89	40	40
m ₃	2	29		)	

Extrakt	Papier	Laufm.	Rf.	Sprühreagens	UV.	Lit.
m ₁	2	29	0,78	)		
m ₂	2	29	0,56	)40		40
m ₃	2	29	0,21	)		
U	2	10	0,48	) ₂₅	) ₁	80
U	2	14	0,90	)	)	
O	2	37	0,31	20v	1	69
U	10	39	?		2	4
U	2	9	0,34	)		
U	2	9	0,60	) ₂₅		35
U	2	9	0,15	)		
U	2	9	0,02	)		
in vivo II						
G	?	10	0,47	)	)	
G	?	24	0,65	)25/28/39/15/16/	)1/2	
G	?	59	0,90	)28	)	72
G	?	25	0,81	)	)	
U	?	7	0,37	25		20
U; B	10	40	0,31			
U; B	10	29	0,40			
U; B	10	29 m. niedr.	0,44			5
		Temp.				
U; B	10	30	0,50			
U; B	10	31	0,58	34w		2

B	7	43	?	25	95
U	2	13	0,62	25gs	87
U	3	9	0,34	)	
U m ₁	3	9	0,60	) _{25gs}	88
U m ₂	3	9	0,15	)	
U m ₂	3	9	0,02	)	
B; U	10	10	0,47	32p	43
B	2/10	3	0,56-0,58	25	7
	10	42	0,50	12/19	78
	5	3	0,56	) ₂₅	37
	5	9	0,19	)	

(40) m₁ = 5-(β-hydroxyäthyl)-5-äthylbarbitursäure

m₂ = 5-Äthylbarbitursäure

m₃ = Paarungsprodukt von m₁

(35) m₁ = Metharbital

(88) m₁ = N-Methylbarbital

m₂ = 5-(β-oxy-äthyl) 5-äthylbarbitursäure

m₃ = 5-Äthylbarbitursäure

BARBITAL - Na-Salz (BAR-Na)

Extrakt	Papier	Laufm.	Rf.	Sprühreagens	UV.	Lit.
	10	15	0,43		)	
	10	41	0,43		) ₁	30
	10	13	0,30		)	
	10	60	0,85		)	

in vivo

2	15	1,00	2	74
---	----	------	---	----

BUTALBITAL (BUA)

2	3	0,83	25	64
6	26	0,81	)	
6	27	0,89	)25/13	29
6	28	0,05	)	

in vivo

2	10	0,70	) ₁	80
2	14	0,85	) _{25/9G}	

U	2	3	0,83	)		
U m ₁	2	3	0,42	)25		63
U m ₂	2	3	0,23-0,26	)		
	8	58	0,72	21/25	2	70
B; U	10	10	0,67	9p/29dp/32dB		43
U	10/2	3	0,80-0,82	25		7
	3	9	0,62	)25		)33
m ₁	3	9	0,85	)		)
	10	42	0,82	25		78

(33) m₁ = M-Methyl-allylbarbitursäure

BUTOBARBITAL (BUT)

Extrakt	Papier	Laufm.	Rf.	Sprühreagens	in vitro	
					UV.	Lit.
	12	54	0,43		2	59
	2	10	0,69	25		80
aufAMB be-	10	1	0,39		)1	66
zogen	12	1	0,38			

in vivo

U	10	21	0,69	29p/32B		3
G	?	10	0,69	)		
G	?	59	0,90	)25/38/39/9/15/16		72
G	?	25	0,90	)28		
B; U	10	10	0,69	30p/27dp		43

BUTYLBROMALLYLBARBITURSÄURE - Na-Salz (BBA-Na) in vitro

	12	54	0,43		2	59
	2	10	0,70	)25/9G	)1	80
	2	14	0,85			
	6	26	0,60	)		
	6	27	0,95	)25/13b		29

6	28	0, 95	)	46
6	37	0, 55	11v	
12	10	0, 72		4
5	9	0, 52	$1g/11/21 \frac{R}{b_v} / 22 \frac{w}{R}$	
5	3	0, 57	$17 \frac{b_w}{IV} / 9/33r/17 \frac{w}{IB}$	37
			)3 ϕ /53r	
5	45	0, 65	)25	
5	46	0, 63	)	

					in vivo
B; U	2	3	0, 70	25gs	21
U	7	43	0, 87	)	
U m ₁	7	43	0, 24	)	
U m ₂	7	43	0, 47	)25	96
U m ₃	7	43	0, 56	)	
U m ₄	7	43	0, 70	)	
U	2	10	0, 70	25	
U m ₁	2	10	0, 40	25/27r	80
U	2	14	0, 85	25	
U m ₁	2	14	0, 70-0, 90	25/27r	
B; U	10	10	0, 69	32p/29dp/25dB	43
	5	3	0, 57	)	
U m ₁	5	3	0, 16	)	37
U m ₂	5	3	0, 26	)	
U m ₃	5	3	0, 34	)	

Fortsetzung BUTYLBROMALLYLBARBITURSÄURE - Na-Salz (BBA-Na) in vivo

Extrakt	Papier	Laufn.	Rf.	Sprühreagens	UV.	Lit.
U	5	9	0,87	)		
U m ₁	5	9	0,24	)		
U m ₂	5	9	0,47	) ?		37
U m ₃	5	9	0,56	)		
U m ₄	5	9	0,70	)		

(37) m₁ = Acetonyl-sek. -butylbarbitursäure

CYCLOBARBITAL (CYC)					in vitro	
	2	3	0,72	25		64
	6	61	0,63	25		51
	12	54	0,42		2	59
	?	61	0,60	25		48
	10	3	0,77-0,89	25/9GB/29		
	10	52	0	23		85
	10	36	0,57	23		
	10	44	0,69	)		
	10	23	0,69	) 9 ^G /24 _I		98
	10	48	0,22	)		

3/17	57	?	$38g \longrightarrow v \longrightarrow b$	52
9	50	?	$3/lr$	54
6	26	0,71	)	
6	27	0,71	)25/18b	29
6	28	0,71	)	
bezogen auf AMB	10	1		66
10	48	0,15	) ₂	73
14	49	0,90	)	
6	5	0,81	) _{11v}	46
6	37	0,49	)	
5	37	0,46	)25BG/11/21 $\frac{R}{Dv}$ /22 $\frac{W}{R}$	
5	9	0,43	)	
5	3	0,75	) _{17R/9/33r/7$\frac{W}{IB}$/3ϕ}	37
5	45	0,51	)	
5	46	0,53	)36r	
15	6	0,67	25	45
10	24	0,68	9/10	27
13	19	0,57	)	
m ₁	13	0,08	) ₅	44
m ₂	13	0,16	)	

in vitro II

Fortsetzung CYCLOBARBITAL (CYC)

Extrakt	Papier	Laufn.	Rf.	Sprühreagens	UV.	Lit.
m ₁	2	10	0, 67	)		
m ₂	2	10	0	)		
m ₃	2	10	0, 11	)		
m ₄	2	10	0, 24	)		
	2	10	0, 32	)		
	2	11	0, 98	)		
m ₁	2	11	-	)		
m ₂	2	11	0, 63	)		
m ₃	2	11	0, 78	)	?	39
m ₄	2	11	0, 78	)		
	2	12	0, 90	)		
m ₁	2	12	-	)		
m ₂	2	12	0, 28	)		
m ₃	2	12	0, 80	)		
m ₄	2	12	0, 66	)		
	2	13	0, 63			
	2	9	0, 70	25gs		47

- (39) m₁ = Parabansäure und Oxalursäure
m₂ = 5-Äthylbarbitursäure
m₃ = 5-Äthyl-(3'-oxo- Δ '-cyclohexenyl)barbiturs.
m₄ = 5-Äthyl-5-(3'-hydroxy Δ '-cyclohexenyl)-barbiturs.

CYCLOBARBITAL (CYC)					in vivo I	
Extrakt	Papier	Laufm.	Rf.	Sprühreagens	UV.	Lit.
B; U	2	3	0,56	25gs		20
	7	43	0,87	)		
U m ₁	7	43	0,12	)		
m ₂	7	43	0,30	) ₂₅		96
m ₃	7	43	0,46	)		
m ₄	7	43	0,52	)		
m ₅	7	43	0,73	)		
	10	9	0,38-0,49	)		
U m ₁	10	9	0,30	) ₂₅		82
m ₂	10	9	0,13	)		
m ₃	10	9	0,04	)		
	7	44	0,71			96
	2	3	0,72	)		
U m ₁	2	3	0,41	)		
m ₂	2	3	0,32	) ₂₅		63
m ₃	2	3	0,24	)		
m ₄	2	3	0,06	)		
	8	58	0,69	21/25	2	70
	?	10	0,60	)		
U m ₁	?	10	0,23	) ₂₅		79
	?	14	0,95	)		
m ₁	?	14	0,70-0,80	)		

Fortsetzung CYCLOBARBITAL (CYC)

Extrakt	Papier	Laufm.	Rf.	Sprühreagens	in vivo I	
					UV.	Lit.
U	2	15	1, 28-1, 34		2	74
U	2	10	0, 60	25/9G		
	2	10	0, 23	25		80
	2	14	0, 95	25/9G		
	2	14	0, 80	25		
U; F	2	10	0, 01-0, 03	)	in vivo II	
m _{1a}	2	10	0, 01-0, 03	)		
m _{1b}	2	10	0, 11	)		
m ₂	2	10	0, 24	)		
m ₃	2	10	0, 32	)		
m ₄	2	10	0, 67	)		
m ₅	2	11	0, 20	)		
m _{1a}	2	11	0, 59	)		
m _{1b}	2	11	0, 63	)		38
m ₂	2	11	0, 78	)		
m ₃	2	11	0, 78	)		
m ₄	2	11	0, 98	)		
m ₅	2	12	0, 10	)		
m _{1a}	2	12	0, 12	)		
m _{1b}	2	12	0, 28	)		
m ₂	2	12	0, 80	)		
m ₃	2	12	0, 66	)		
m ₄	2	12	0, 90	)		
m ₅	2	12		)		

O	2	37	0,49	$9\frac{V}{W}/20V$		69
m ₁	10	39	?		) ₂	4
	10	39	?		)	
	2	22	1,28-1,34		2	11
	?	7	0,60	25		20
	2	9	0,53	)		
U	2	9	0,63	)		
m ₁	2	9	0,36	) ₂₅		35
m ₂	2	9	0,25	)		
m ₃	2	9	0,17	)		
m ₄	2	9	0,05	)		
m ₅	2	9	0,05	)		
	?	24	0,68	) _{25/38/39/15/16/}	)	72
	?	59	0,92	) ₂₈	) _{1/2}	
	?	25	0,84	)		
in vivo III -						
B; U	10	40	0,45	)	2bw	
	10	29	0,53	)	1	
	10	29 m. niedr.	0,55	) _{9G}	1	5
		Temp.				
	10	30	0,57	)	1	
	10	31	0,66	)	2bw	
U	2	13	0,65	25gs		87
U	?	10	0,45-0,70	)		90
U m ₁	?	10	0,20-0,45	)		
	?	?	0,50-0,60	)		92
	?	?	0,20-0,30	)		

in vivo III

Fortsetzung CYCLOBARBITAL (CYC)

Extrakt	Papier	Laufm.	Rf.	Sprühreagens	UV.	Lit.
U	3	9	0,53	)		
m ₁	3	9	0,36	) ₂₅ Gs		88
m ₂	3	9	0,16	)		
m ₃	3	9	0,05	)		
B; U	10	10	0,58	9p/29dp/32dB		43
	10	42	0,65	12 1/19 1		78
U	5	3	(0,74)	)		
m ₁	5	3	(0,07)	)		
m ₂	5	3	0,28	)		
m ₃	5	3	(0,31)	)		
m ₄	5	3	0,40	)		
	5	9	0,43	)		
m ₁	5	9	(0,10)	) ₂₅		
m ₂	5	9	0,18	)		
m ₃	5	9	(0,23)	)		
m ₄	5	9	0,28	)		
	5	43	0,87	)		
m ₁	5	43	0,12	)		
m ₂	5	43	0,30	)		37
				25/(11)/21/22/17φ		
				7/79φ/5φ/4φ/(18)/2		
				25/11/21/22/17φ/33		
				7/9/5φ/(4)/18/2φ		
m ₃	5	43	0,46			
m ₄	5	43	0,52			
	5	43	0,72			

- (38) m_1 = Parabansäure und Oxalensäure
 m_2 = 5-Äthylbarbitursäure
 m_3 = 5-(3'-oxo- Δ^1 -cyclohexenyl)barbitursäure
 m_4 = 5-Äthyl-5-(3-hydroxy- Δ^1 -cyclohexenyl)-barbitursäure
- (79) m_1 = Ketophanodorm
- () gibt die gleichen Metaboliten an wie ()
- (4) m_1 = Äthylcyclohexenonylbarbitursäure
- (85) m_1 = N-Methylcyclobarbital
 m_4 = 5-Äthyl-5-cyclohexenonylbarbitursäure
 m_2, m_3, m_5 wurden nicht näher bezeichnet.
- (30) m_1 = 3-Keto-äthylhexabital
- (88) m_2 = 5-Äthyl-5-cyclohexenonylbarbitursäure
 m_1 und m_3 wurden nicht identifiziert.

CYCLOHEPTENYLÄTHYLBARBITURSÄURE (CHÄ)

in vitro

Extrakt	Papier	Laufm.	Rf.	Sprühreagens	UV.	Lit.
	2	3	0,80	25		64
	6	26	0,71	)		
	6	27	0,81	)25/13b		29
	6	28	0,54	)		
	10	48	0,01		)	
	14	49	0,58		)2	73
	6	35	0,63			
	6	37	0,64	11v/9rv		46
	5	37	0,60	)25Bg/11/(21) $\frac{R}{B^V}$ / $\frac{W}{R}$ /(17)		
	5	9	0,52	)R/9/33R/7 $\frac{W}{rB}$ /35 ϕ /36r		37
	5	3	0,80	)		

in vivo I

U	7	43	0,85	)		
m ₁	7	43	0,27	)		
m ₂	7	43	0,37	)25		96
m ₃	7	43	0,53	)		
U	7	44	0,78	?		
U	2	3	0,79	)25		
m ₁	2	3	0,24-0,31	)		63

	8	58	0, 75	21/25	2	70
U	?	10	0, 72	)		
m ₁	?	10	0, 20-0, 30	) ₂₅		79
	?	14	0, 95	)		
m ₁	?	14	0, 80	)		
U	2	10	0, 72	)		
m ₁	2	10	0, 25	) _{25/9}		80
	2	14	0, 95	)		
m ₁	2	14	0, 80	)		
O	2	37	0, 64	9 ^v / _w /20v		69
B; U	10	40	0, 50	)	2bw	
	10	29	0, 57	)	1	
	10	29 n. T.	0, 58	)9G	1	5
	10	30	0, 63	)	1	
	10	31	0, 67	)	2bw	
U	10/2	3	0, 76-0, 78	25	in vivo II	7
	10	42	0, 72	12/19		78
	6	3	0, 80-0, 86	)		
m ₁	6	3	0, 76-0, 74	)		
m ₂	6	3	0, 69-0, 68	)		
m ₃	6	3	0, 59-0, 58	) 9 B		
m ₄	6	3	0, 30-0, 31	)		
	6	3	0, 70	)		
Ga	m ₁ , 2, 3	3	0, 35	)		
	m ₄	3				

in vivo II

Fortsetzung CYCLOHEPTENYLÄTHYLBARBITURSÄURE (CHÄ)

Extrakt	Papier	Laufm.	Rf.	Spütreagens	UV.	Lit.
F						
m ₁	6	3	0,72	)		
m ₂	6	3	0,66	) _{9B}		10
m ₃	6	3	0,54	)		
m ₄	6	3	0,30	)		
	5	3	0,81	)		
m ₁	5	3	0,18	)		
m ₂	5	3	0,32	)		
m ₃	5	3	0,42	) ₂₅		37
	5	9	0,53	)		
m ₁	5	9	0,14	)		
m ₂	5	9	0,28	)		
m ₃	5	9	0,41	)		
	5	43	0,82-0,87	25/11/21/22/17 ϕ /33/		
m ₁	5	43	0,27	7/9/5 ϕ /4 ϕ /(18)/2 ϕ		
m ₂	5	43	0,37	25/11/21/22/17 ϕ /33/		
				7/9/5 ϕ /4 ϕ /18/2		
m ₃	5	43	0,53	25/11/21/22/17 ϕ /33/		
				7/9/5/4/15/2 ϕ		
	5	44	0,78	25		

(79) m₁ = 3-Ketomedomin

- (10) m_1 entspricht einer im 7-Ring oxydierten Cycloheptenyläthylbarbitursäure
 m_2, m_3, m_4 wurden in der Literatur nicht beschrieben
 (37) bezeichnet seine gefundenen Metaboliten auch nicht näher.

CYCLOPENTENYLBARBITURSÄURE (CPE)					in vitro	
Extrakt	Papier	Laufn.	Rf.	Sprühreagens	UV.	Lit.
	12	54	0,38		2	59
	2	10	0,66	)25/9G		80
	2	14	0,87			
	6	26	0,10	)		29
	6	27	0,72	)25/13b		
	6	28	0,14	)		
	5	9	0,48	25g/11/21 ^{WR} _{DV} /22 ^W _R		37
				17 ^{bW} _{IV} /9/330/51 ^W _{IB}		
				35G/530		
	5	45	0,52			
	5	46	0,51			

Fortsetzung CYCLOPENTENYLBARBITURSÄURE (CPE)

in vivo

Extrakt	Papier	Laufn.	Rf.	Sprühreagens	UV.	Lit.
U	7	43	0,85	)		
m ₁	7	43	0,26	)		
m ₂	7	43	0,39	)25		96
m ₃	7	43	0,56	)		
U	7	44	0,72	)		
U	5	9	0,48			
m ₁	5	9	0,05			
m ₂	5	9	0,12-0,18			
m ₃	5	9	0,41			
U	5	44	0,72			
	5	43	0,85			
m ₁	5	43	0,26	25/11/21/22/17φ		37
				33/7/9/5φ/4/(18)/2		
m ₂	5	43	0,39	25/11/21/(22)/(17)/		
m ₃	5	43	0,56	33/7/9/5/4/(18)/(2)		

DIÄTHYLTHIOBARBITURSÄURE (DÄT) in vitro

Extrakt	Papier	Laufm.	Rf.	Sprühreagens	UV.	Lit.
	10	59	1, 30	28g		49
	6	26	0, 55	)		
	6	27	0, 83	)25/13b		29
	6	28	0, 55	)		

in vivo

U	2/10	37	0, 47	25/14x		24
---	------	----	-------	--------	--	----

FURFURYLISOPROPYLBARBITURSÄURE (FIP) in vitro

	6	26	0, 53	)		
	6	27	0, 85	)25/13b		29
	6	28	0, 51	)		

in vivo

U	2	10	0, 61	)25/9		80
	2	14	0, 82	)		

HEXOBARBITAL (HEX)

in vitro I

Extrakt	Papier	Laufm.	Rf.	Sprühreagens	UV.	Lit.
2	3	0,88	25		64	
6	61	0,75	25		51	
12	54	0,87			2	59
?	38	0,65	?			55
12	55	0,72			2	59
12	56	0,48			2	
?	61	0,76	25			48
10	3	0,88-0,93	25/9GB			85
10	52	0,43	23			
13	19	0,71			5	44
10	44	0,90				
10	23	0,75	$\frac{G}{9-1}$			98
10	48	0,90				
3/17	57	?	38			52
9	50	?	3/1r			54
6	26	0,15	)			
6	27	0,47	)25/13b			29
6	28	0,09	)			

bezogen auf AMB 10	1	2, 35		1	66
10	48	0, 84		) ₂	73
14	48	0, 90		)	
6	2	0, 88	)		
6	5	0, 87	) ₉ ^W / _{11v}		46
6	35	0, 76	) _{nv}		
6	37	0, 70	)		
15	6	0, 77	25		45
5	37	0, 66	) _{25g/(11)/2} ^{WR} / _{Bv} /(22)		
5	36	0, 68	) _R ^W / _{17φ/9/(33)} r/		37
5	3	0, 89	) _{7B} ^W / _{35φ/36r}		
1	3	0, 90	)		
15	3	0, 92-0, 89	) ₂₅		71
15	46	0, 91	)		
4	46	0, 89-0, 92	)		
15	47	0, 96	)		
1	47	0, 94	) ₂₅		71
4	47	0, 74	)		
15	6	0, 77	25		45
10	15	0, 70	)	)	
10	41	0, 64	) ₁	)	30
10	13	0, 61	)	)	
10	60	0, 77	)	)	

in vitro II —

Fortsetzung HEXOBARBITAL (HEX)

Extrakt	in vitro II			
	Papier	Laufm.	Rf.	Sprühreagens
	10	24	0,79	9/10
	2	13	0,76	) 25gs
	2	9	0,86	)

in vivo I

Extrakt	in vivo I			
	Papier	Laufm.	Rf.	Sprühreagens
B; U	2	3	0,81	25gs
B; U; M	3	57	0,88	25
U	7	3	0,91	)
m ₁	7	3	0,20	)
m ₂	7	3	0,30	) 25
m ₃	7	3	0,46	)
m ₄	7	3	0,60	)
m ₅	7	3	0,80	)
U	10	9	0,64	25
U	7	44	0,90	25
	2	3	0,89	)
m ₁	2	3	0,78-0,80	)
m ₂	2	3	0,45-0,56	) 25
m ₃	2	3	0,34-0,39	)
m ₄	2	3	0,22-0,28	)
m ₅	2	3	0,06-0,13	)

27

47

21

50

96

82

96

63

					in vivo II	
U	?	14	0,95	) ₂₅		79
U	?	10	0,70	)		
m ₁	?	10	0,40	) ₂₅		
m ₂	?	10	0,57	)		
U	11	17	0,80	)		
	11	17	0,60	)		
	11	17	0,30	) ₁	14	
	11	17	0,30	)		
	11	17	0,15	)		
U	2	10	0,70	) _{25/27G/9G}		
m ₁	2	10	0,55	)		
m ₂	2	10	0,40	) _{25/9G}		
m ₃	2	10	0,50	)		80
U	2	14	0,95	) _{25/27G/9G}		
m ₁	2	14	0,80	)		
m ₂	2	14	0,80	) _{25/9G}		
m ₃	2	14	0,85	)		
O	2	37	0,70	9 ^v / _w 20v	1	69
U	10	39	?	) ₂		4
m ₁	10	39	?	)		

Fortsetzung HEXOBARBITAL (HEX)

in vivo II

Extrakt	Papier	Laufm.	Rf.	Sprühreagens	UV.	Lit.
U	2	9	0, 68	)		
m ₁	2	9	0, 62	)		
m ₂	2	9	0, 42	) ₂₅		35
m ₃	2	9	0, 30	)		
m ₄	2	9	0, 12	)		
m ₅	2	9	0, 07	)		
B	2	4	0, 82	) ₉		23
m ₁	2	4	0, 65	)		
U	10	21	0, 71	9		3
U	?	7	0, 81	25		20
	10	40	0, 58	)		
	10	29	0, 60	)		
	10	29 m. n. T.	0, 64	) _{9G}		5
	10	30	0, 69	)		
	10	31	0, 73	)		

in vivo III

U	2	40	0, 86	25gs		87
U	3	9	0, 67	)		
m ₁	3	9	0, 62	)		
m ₂	3	9	0, 44	) _{25gs}		88
m ₃	3	9	0, 30	)		

m ₄	3	9	0, 12	)	
m ₅	3	9	0, 07	)	
U					
m ₁	18	17	0, 95	) 9B	91
	18	17	0, 57	)	
m ₁	18	17	0, 57	) 9B	
	18	17	0, 40	)	
	10	10	0, 71	) 9dl	43
B; U	5	3	0, 88	)	
U	5	3	0, 10	)	
m ₁	5	3	0, 21	) 25	
m ₂	5	3	0, 43	)	
m ₃	5	3	0, 54	)	
m ₄	5	3	0, 67	)	
U	5	9	0, 04	)	
m ₁	5	9	0, 18	) 25	37
m ₂	5	9	0, 32	)	
m ₃	5	9	0, 54	)	
m ₄	5	9	0, 90	) 25	
U	5	44	0, 91	) 25	
U	5	43	0, 20	) 25	
m ₁	5	43	0, 30	) 25	
m ₂	5	43	0, 46	) 25/11/21/22/17ϕ	
m ₃	5	43		33/7/(9)/5ϕ/4ϕ/18/2	
				25/11/21/22/17ϕ/	
m ₄	5	43		(33)/(7)/9/5/4/18/2 ϕ	
m ₅	5	43	0, 80		

HEXOBARBITAL (HEX)

in vivo IV

Extrakt	Papier	Laufm.	Rf.	Sprühreagens	UV.	Lit.
U	3	9	0,67	)		
m ₁	3	17	0,44	)		
m _{2,3}	3	17	0,31	) 8		33
m ₄	3	17	0,10	)		
m ₅	3	9	0,59	)		

(14) m₁ = Norevipan

m₂ = Keto-Norevipan I

m₃ = Keto-Norevipan II

m₄ = Ketonorevipan

(35) m₁ = - - - -

m₂ = Nor-Hexobarbital

m₃ = Keto-Hexobarbital I und II

m₄ = - - - -

m₅ = Keto-Norhexobarbital

(23) m₁ = Nor-Evipan

(88) gibt die gleichen Metaboliten an wie (35)

(91) m_1 = Cyclohexenonyl-1, 5-dimethylbarbitursäure
 Tochino (91) gibt noch an, daß sich die beiden Substanzen mit den
 verschiedenen Rf-Werten 0,57 und 0,40 hinsichtlich ihrer chemischen
 und physikalischen Eigenschaften gleichen.

(33) m_1 = Nor-Hexobarbital
 $m_2/3$ = Keto-Hexobarbital
 m_4 = Keto-Nor-Hexobarbital
 m_7 = nicht identifiziert

(80) m_1 = Keto-Evipan
 m_2 = Keto-Nor-Evipan
 m_3 = Nor-Evipan

ISOPROPYLBROMALLYLBARBITURSÄURE (IPB)					in vitro	
Extrakt	Papier	Laufm.	Rf.	Spüthreagens	UV.	Lit.
	2	3	0,71	25		63
	6	61	0,64	25		51
	12	54	0,27		2	59
	2	10	0,57	)25/9G		80
	2	14	0,90			
	3/17	57	?	38 x → v		52
	9	50	?	3/1r		54
	6	26	0,15	)		29
	6	27	0,65	)25/13		
	6	28	0,95	)		
	6	37	0,56	11v/9		46
	12	10	0,60		4	18
	5	37	0,49	)25Bg/11/(21)R/22 ^w _R		4
	5	9	0,41	)17 ^{bw} _{IV} /9/33r/35φ		
	5	3	0,72	)7 ^w _{IB} /36r		

in vivo I

B; U	2	3	0, 60	25	21
B; U; M	3	57	0, 55	25	50
U	7	43	0, 85	)	
m ₁	7	43	0, 15	)	
m ₂	7	43	0, 31	)	96
m ₃	7	43	0, 40	)	
m ₄	7	43	0, 53	)	
U	7	44	0, 66	)	
U	2	3	0, 71	25	63
U	2	10	0, 57	25/9G	
m ₁	2	10	0, 40	25/27r	80
U	2	14	0, 90	25/9G	
m ₁	2	14	0, 70-0, 90	25/27r	
O	2	37	0, 56	9 ^I / _w /20v	69
U	2	9	0, 45	)	35
m ₁	2	9	0, 24	)	
U	2	22	1, 21-1, 24	2	11
?	?	59	0, 95	25/9/38/89/15/16/	72
?	?	25	0, 86	28	
U	?	7	0, 64	25	20

in vivo II

Fortsetzung ISOPROPYLBROMALLYLBARBITURSÄURE (IPB)

in vivo II

Extrakt	Papier	Laufm.	Rf.	Sprühreagens	UV.	Lit.
U	5	3	0, 71	)		
m ₁	5	3	0, 07	)		
m ₂	5	3	0, 26	)25		37
m ₃	5	3	0, 44	)		
U	5	44	0, 66	)		
U	5	9	0, 41			
	5	9	(0, 06)			
	5	9	0, 17			
	5	9	0, 27			
U	5	43	0, 85	25		
	5	43	0, 15	25		
m ₁	5	43	0, 31	25/11/21/(22)17ϕ		37
m ₂				33/7/9/5ϕ/4ϕ		
				18ϕ/2ϕ		
m ₃	5	43	0, 40	25/11/21/22/17ϕ		
				33/7/9/5ϕ/4ϕ		
				18ϕ/2ϕ		
m ₄	5	43	0, 53	25/11/21/22/17ϕ		
				33/7/9/5ϕ/4ϕ		
				18ϕ/2ϕ		
	10	42	0, 62	12 1/19 1		78

(80) m_1 = Acetonylisopropylbarbitursäure

(35) m_1 = wie (80)

(37) bezeichnet die Metaboliten nicht näher, gibt aber an, daß sie alle inkonstant sind.

METHARBITAL (MET)

in vivo

Extrakt	Papier	Laufm.	Rf.	Sprühreagens	UV.	Lit.
B; U	10	40	0,53		2bw	
	10	29	0,62		1	
	10	29 m.n. T.	0,64		1	5
	10	30	0,69		1	
	10	31	0,74		2bw	
B; U	2	3	0,75			21
B; U	2	8	0,72	25gs		
B	?	7	0,70	25		20

METHYLPHENYLBARBITURSÄURE (MPH)

Extrakt	Papier	Laufm.	Rf.	Sprühreagens	UV.	Lit.
10		3	0,57	25		85
12		54	0,07		2	59
10		38	0,22	9/10		27

in vivo

G	?	59	0,90	25/9/38/39/15/16/28	1/2	72
---	---	----	------	---------------------	-----	----

PHENOBARBITAL (PHE)

					in vitro I	
2		3	0,51	25		64
12		54	0,17		2	59
?		61	0,51	25		48
10		3	0,58-0,73	25/29		
10		51 wenig	0,09	)		
10		51 viel	0,07	) ₂₈		85
10		52	0,01	)		
10		36	0,43-0,45	)		

13	19	0,42		5	44
10	44	0,50	) $\frac{G}{r}$ /35		98
10	23	0,61	)		
10	48	0,06	)		
3	57	?	38 $\xrightarrow{v}$ b		52
9	50	?	3/1r		54
6	26	0,32	)		
6	27	0,31	)25/13b		29
6	28	0,32	)		
bezogen auf	1	0,10		) ₁	66
AMB	1	0,07		)	
10	33	0,91	)		9
10	32	0,96	)31v		
10	34	0,91	)		
10	48	0,05		) ₂	73
14	49	0,79		)	
10	53	0,02	25		76
6	2	0,70	)		
6	5	0,67	)11v		46
6	35	0,56	)		
6	37	0,71	)		

Fortsetzung PHENOBARBITAL (PHE)

					in vitro I	
Extrakt	Papier	Laufm.	Rf.	Sprühreagens	UV.	Lit.
5	37	0,37	$25\text{hg}/11/21 \frac{\text{wR}}{\text{bv}}$			
5	9	0,27	$22 \frac{\text{w}}{\text{R}}/17 \frac{\text{bw}}{\text{IV}}/9 \phi$			37
5	3	0,47	$33\text{r}/7 \frac{\text{w}}{\text{IB}}/3 \phi/36\text{r}$			
					in vitro II	
1	3	0,58	)			
15	3	0,69-0,70	)			
15	46	0,60	)			
4	46	0,42-0,40	)25			71
15	47	0,41	)			
1	47	0,29	)			
4	47	0,22	)			
15	6	0,54	25			45
10	24	0,59	9/10			27
10	15	0,51	)		)	
10	41	0,38	)		) ₁	30
10	13	0,38	)		)	
10	11	0,75	)		)	
10	16	0,39	6/9			84
10	16	0,55				

Phenyläthyl- acetamid	2	10	0,90	30 o		
Phenyläthyl- essigs.	2	10	0,37-0,65		1	80
Phenyläthyl- acetamid	2	14	0,90	30 o		
	2	13	0,55			47
	2	9	0,51	25 gs		
in vivo I						
B; U	2	3	0,44	25gs		21
U; B	2	8	0,39	25gs		
B; U; M	3	57	0,38	25		50
U	7	43	0,83	)		
m ₁	7	43	0,39	)25		96
m ₂	7	43	0,73	)		
U	10	9	0,37	)25		82
m ₁	10	9	0,10	)		
	7	44	0,51			94
U	2	3	0,51	)		
m ₁	2	3	0,41-0,43	)25		63
m ₂	2	3	0,02-0,04	)		
O	3	9	0,32	25		34

in vivo I

Fortsetzung PHENOBARBITAL (PHE)

Extrakt	Papier	Laufm.	Rf.	Sprühreagens	UV.	Lit.
U	8	58	0,63	21/25	2	70
	?	10	0,50	)		
m ₁	?	10	0,20	) ₂₅		79
U	?	14	0,90	)		
m ₁	?	14	0,55	)		
U	2	15	1,08-1,14		2	74
U	2	10	0,50	25/9G		
m ₁	2	10	0,34	25/9G		
m ₂	2	10	0,80-0,90	30 o		
U	2	14	0,90	25/9G		80
m ₁	2	14	0,86	25/9G		
m ₂	2	14	0,90	30 o		
O	2	37	0,39	9 ^v / _w /20v	1	69
U	10	39	?		2	4
U	2	9	0,35	) ₂₅		35
m ₁	2	9	0,10	)		
O	10	20	0,50		in vivo II	
U	10	21	0,50	29p/32B		3
U	2	22	1,07-1,13		2	11

U; G; B	?	?	0, 50	33	) ₂	2
m ₁	?	?	0, 29	33/9	)	
U	10	10	0, 17	) ₂₁	) ₃	16; 17
U	19	10	0, 17	)	)	
G	?	10	0, 50	)	)	
	?	24	0, 65	)25/9/38/39/15	) _{1/2}	72
	?	59	0, 92	)16/28	)	
	?	25	0, 84	)	)	
U	?	7	0, 43	25		20
B; U	10	40	0, 34		2bw	
	10	29	0, 40		1	
	10	29 m.n. T.	0, 47		1	5
	10	30	0, 48		1	
	10	31	0, 54	34w	2bw	
B	7	43	?	25		95
U	2	13	0, 81	25gs		87
U	3	9	0, 34	25		88
m ₁	3	9	0, 10			
B; U	10	10	0, 50	32p/29p		43
U	2/10	3	0, 54-0, 56	25		7

in vivo II

Fortsetzung PHENOBARBITAL (PHIE)

Extrakt	Papier	Laufm.	Rf.	Spüthreagens	UV.	Lit.
U	5	3	0,47	)		
m ₁	5	3	0,15	)		
m ₂	5	3	0,44	) ²⁵		37
	5	9	0,27	)		
U	5	9	0,07	)		
m ₂	5	9	0,23	)		
	2	37	0,45	25gs/26 φ		83
	10	42	0,20-0,40	12 1/19 1		78

- (79) m₁ = Hydroxyluminal
 (80) m₁ = Hydroxyluminal
 m₂ = Phenyläthylacetylarnstoff
 (35) m₁ = p-Oxyphenobarbital
 (12) +
 (16) m₁ = p-Hydroxyphenobarbital
 (88) m₁ = 5-Äthyl-5-(p-oxyphenyl)barbitursäure
 (37) m₁ = 5, 5 p-Hydroxyphenyläthylbarbitursäure
 (2) m₁ = p-Oxyphenobarbital; wurde aber nur im Urin gefunden.

PHENYLALLYLBARBITURSÄURE (PAL)

in vitro

Extrakt	Papier	Laufn.	Rf.	Sprühreagens	UV.	Lit.
	6	2	0,69	)		
	6	5	0,77	) $11v/25 \frac{hR}{r}$		46
	6	35	0,61	)		
	6	37	0,5			

in vivo

O	2	37	0,50	$9 \frac{v}{w}/20v$		69
B; U	10	40	0,39	)	2bw	
	10	29	0,44	)	1	
	10	29 m. n. T.	0,50	) 9G	1	5
	10	30	0,53	)	1	
	10	31	0,57	)	2bw	

PIPERIDYLÄTHYLBARBITURSÄURE (PÄT) in vitro

Extrakt	Papier	Laufn.	Rf.	Spütreagens	UV.	Lit.
12	54	0,26			2	59
2	10	0,45		)25/6G/27K/9G	) ₁	80
2	14	0,86		)	)	
6	26	0,70		)		
6	27	0,92		)25/13b		29
6	28	0,12		)		
6	37	0,34		11v		46
5	37	0,35		)25GB/11/21 ^{WR} _{bv}		
5	9	0,24		) ^W _R /(17) ^R _{VT} /(9)/		37
5	3	0,49		)		
5	45	0,02		)33 ϕ /7 ^W _B /35G/36 ϕ		
5	46	0,05		)		
1	3	0,56		)		
15	3	0,68-0,70		)		
15	46	0,15		)		
4	46	0,07-0,08		)25		71
15	47	0,07		)		
1	47	0,07		)		
4	47	0,02		)		
10	14	0,73		10G/9v		27
10	14	0,51				

in vivo					
U	7	43	0,42	25	96
O	2	37	0,34	20v	1 69
B	4	43	?	25	95
U	5	3	0,51	)	
U	5	9	0,24	)25gB	37
U	5	43	0,42	)	

	THIALBARBITAL (THI)				in vitro
12	54	0,76	)		
12	55	0,45	)2		59
12	56	0,27	)		
10	33	0,95	)		
10	32	0,95	)31v		9
10	34	0,95	)		
10	15	0,78	)		
10	41	0,68	)1		30
10	13	0,73	)		
10	60	0,00	)		

Fortsetzung THIALBARBITAL (THI)

Extrakt	Papier	Laufn.	Rf.	Sprühreagens	in vivo	
					UV.	Lit.
U	2/10	37	0,68	25g/14x		24
G	?	24	0,86	25/9/38/39/15 16/28		72
VINBARBITAL (VIN)						
	10	24	0,68	9/10		27
					in vivo	
U	10	39	?		2	4
B; U	10	40	0,45	)	2bw	
	10	29	0,51	)	1	
	10	29 m. n. T.	0,56	)9G	1	5
	10	30	0,58	)	1	
	10	31	0,63	)	2bw	
	10	10	0,57	32p/29dp/pdB	1	91

2. Erörterung der Identifizierungsmöglichkeiten von Reinstsubstanzen und ihrer Stoffwechselprodukte mit Hilfe von Rf-Werten, Metaboliten, Laufmitteln, Sprühreagenzien und Sichtbarmachung durch UV-Licht

a) Rf-Werte, Metaboliten und Laufmittel

Wie bereits an anderer Stelle erwähnt, ist es zweckmäßig, eine vorliegende unbekannte Substanz nicht nur chromatographisch zu identifizieren, sondern auch noch andere Untersuchungsmethoden zu Hilfe zu nehmen.

Mohrschulz (64) macht auf die Zwicker-Reaktion als Vorprobe zur Identifizierung von Hypnotika und ihrer Unterscheidung in Barbiturate und "Nicht-Barbiturate" aufmerksam. Er führte diese Untersuchung in Verbindung mit der Papierchromatographie durch und kam hierbei zu dem Ergebnis, daß bei einer positiven Zwicker-Reaktion und Rf-Werten im Bereich von 0,90 (als Laufmittel benutzte er Isopropanol/Chloroform/Ammoniak 45 : 45 : 10 nach "Deininger") Barbiturate vorliegen sollen.

Schmidt (80) führt in seiner Arbeit an, daß bei unbekannter Anamnese lediglich aus dem Rf-Wert der Reinstsubstanz kein einwandfreier Schluß möglich sei. Eine Sicherung der Verhältnisse sieht er im Auftreten von Stoffwechselprodukten, die ebenfalls nachgewiesen werden können und weiterhin durch die Manifestierung des Rf-Wertes durch die zusätzliche Anwendung eines zweiten Laufmittels.

Mit Hilfe der Angaben in Tabelle B wird veranschaulicht, daß die Rf-Werte einer großen Schwankungsbreite unterliegen. Ursache dieser Abweichungen können viele Faktoren sein:

- ⌘ Unterschiede im Sättigungsgrad der Fließmitteldämpfe in der Chromatographiekammer (71)
- β Alter des Laufmittels
- γ Temperatur des Laufmittels in der Kammer und Unterschiede in der Umgebungstemperatur (5)
- δ Unterschiede im pH-Wert des Laufmittels (5)
- ε Menge des Laufmittels (85).

Hilf und andere (43) geben Rf-Änderungen in Abhängigkeit von der Dauer der Sättigung an. Bei Barbituraten erfolgt nach vier Tagen eine ziemlich konstante Zunahme des Rf-Wertes um 0,11, nach weiteren zwei Tagen war diese Konstanz nicht mehr feststellbar. Der Rf-Wert schwankte danach um 0,14 - 0,22 gegenüber dem Ausgangswert.

Goebel (37) untersuchte drei Laufmittel bei exakt eingehaltenen äußeren Bedingungen und erhielt bei Reinsubstanzen eine Streubreite von 0,06 - 0,09.

Frey, Sudeney und Krause (35) legen bei in vivo-Versuchen Wert auf die Ausscheidungszeit des jeweiligen Medikamentes und verzichten auf ein zweites Laufmittel, wie Schmidt (s. o.) es vorgeschlagen hatte. Bei gemeinsamen Vorliegen der Reinsubstanz und der dazugehörenden Umwandlungsprodukte soll bereits ein sicherer Schluß auf die gesuchte Substanz zulässig sein. Die Ausscheidungszeit ist von großer Bedeutung für das Auftreten der charakteristischen Metaboliten.

In den durchgesehenen Arbeiten wurde kein Laufmittel beschrieben, welches sich speziell zur Identifizierung von Barbituraten eignete. Bei der Untersuchung einer Substanz wurden in den meisten Fällen mehrere Fließmittel herangezogen.

Vergleich der Rf-Werte

Die in der Literatur vorgefundenen Rf-Werte ($R_f \times 100$) wurden nach Laufmitteln getrennt untersucht und nach absteigender Größe und verschiedenen Papiersorten geordnet.

Fanden sich von einer Substanz zwei oder mehrere Rf-Werte, wurde der höchste Wert berücksichtigt und die abweichenden Werte dahinter in Klammern gesetzt. Die Metaboliten wurden unter der jeweiligen Grundsubstanz angeführt. Sind bei den abweichenden, in Klammern stehenden Werten Metaboliten in Tabelle B aufgeführt, so wurden diese hier nicht mehr berücksichtigt. Die angegebenen Metaboliten gelten nur für den Wert, der zuerst, d. h. nicht in Klammern, steht.

In vivo- und in vitro-Versuche werden getrennt aufgeführt. Die linke Spalte bedeutet "in vitro", die rechte dagegen "in vivo".

Wichtig ist noch, daß sich einige Papiersorten hinsichtlich ihrer Saughöhe gleich verhalten, so daß die Rf-Werte sich entsprechen und miteinander verglichen werden können.

Es handelt sich hierbei um folgende Papiersorten:

- a) 1 = Schleicher und Schüll 2043a
- 2 = Schleicher und Schüll 2043b
- 3 = Schleicher und Schüll 2043b Mgl
- 10 = Whatman-1-Papier

- b) 4 = Schleicher und Schüll 2045a
 5 = Schleicher und Schüll 2045b
 6 = Schleicher und Schüll 2045b G1
 7 = Schleicher und Schüll 2045b M

Wenn keine nähere Bezeichnung der Papiersorten bei den Vergleichen der Rf-Werte erfolgt, so handelt es sich dabei um einander sich entsprechende Sorten. Anderenfalls werden sie bei den entsprechenden Laufmitteln gesondert erwähnt.

Auf nahe beieinander liegenden Rf-Werten wird am Ende eines jeden Vergleichs besonders eingegangen.

1. Methanol/Petroleum/Äther

HEX	235	
AMB	100	- - - - -
AMO	66 (58)	- - - - -
BUT	39 (38)	- - - - -
CYC	22	
PHE	10 (7)	
BAR	7	- - - - -

Die Rf-Werte sind alle auf AMB bezogen, welches als Standardsubstanz gilt (66).

2. Äthanol/Ammoniak (konz.) 95 : 5

HEX	= 88	- - - - -
BAR	= 77	
PHE	= 70	- - - - -
PAL	= 69	

PHE/PAL liegen so dicht beieinander, daß eine sichere Unterscheidung schwierig sein dürfte.

3. Isopropanol/Chloroform/Ammoniak 45 : 45 : 10

Papier 1, 2, 10		Papier 1, 2	
AMB	= 90	AMB	= 87
HEX	= 90 (88)	AMO	= 85
AMO	= 87	BUA	= 83 (80)
ABU	= 85	m ₁	= 23
BUA	= 83	m ₂	= 42
CHÄ	= 80	HEX	= 81
ABA	= 79	CHÄ	= 79 (76)

ÄCR	= 72
CYC	= 70
IPB	= 71
ALL	= 68 (60)
PHE	= 58 (51)
BBA-Na	= 57
MPH	= 57
PÄT	= 56
BAR	= 56 (48)

m ₁	= 24
MET	= 75
CYC	= 72 (56)
m ₁	= 41
m ₂	= 32
m ₃	= 24
m ₄	= 6
IPB	= 71 (60)
BBA-Na	= 70
ALL	= 66 (62, 61, 48)
BAR	= 56
PHE	= 54 (51, 44)

Papier 5

HEX	= 89
CHÄ	= 80
CYC	= 75
IPB	= 72
ALL	= 64
PÄT	= 49
PHE	= 47

Papier 5, 6, 7

HEX	= 91 (88)
m ₁	= 20
m ₂	= 30
m ₃	= 46
m ₄	= 60
m ₅	= 80

Papier 15

HEX	= 92
ÄCR	= 78
PHE	= 69
PÄT	= 68
BAR	= 55

CHÄ = 80 (53)

m ₁	= 74
m ₂	= 68
m ₃	= 58
m ₄	= 30
CYC	= 74
m ₁	= 7
m ₂	= 28
m ₃	= 31
m ₄	= 40
m ₅	= 43
IPB	= 71
m ₁	= 7
m ₂	= 26
m ₃	= 44
PÄT	= 51

PHE	= 47
m ₁	= 15
m ₂	= 44

Bei den *in vitro*-Versuchen mit den sich entsprechenden Papiersorten 1, 2, 10 finden sich AMB/HEX, BBA-Na/MPH, PÄT/BAR auf gleicher Höhe. CHÄ/ABA, CYC/IPB und MPH/PÄT folgen so dicht aufeinander, daß sie nicht sicher zu unterscheiden sind. Besser ist die Trennung der Barbiturate mit Hilfe der Verwendung von Papier 5.

Bei Papier 15 sind PHE und PÄT wieder so dicht beieinander, daß eine genaue Differenzierung Schwierigkeiten bereiten dürfte.

Bei den *in vivo*-Versuchen mit Papier 1, 2 liegen CYC und IPB dicht beieinander, ihre Differenzierung bereitet hier keine Schwierigkeiten, da CYC mit Hilfe von vier angegebenen Metaboliten charakterisiert werden kann. Im Gegensatz dazu dürften IPB und BBA-Na wieder schwerer zu unterscheiden sein, da sie Rf-Werte in annähernd gleicher Höhe haben und in der Literatur keine Metaboliten aufgeführt werden.

Anders sind die Verhältnisse bei Anwendung von Papier 5, 6 und 7, da die Rf-Werte bei den angegebenen Barbituraten genügend weit auseinander liegen und sie daher gut unterschieden werden können.

4. Isopropanol/Chloroform/Ammoniak (25%) 5 : 3 : 2

- - - - -	HEX	= 82
- - - - -	m ₁	= 65

5. Isopropanol/Ammoniak 95 : 5

HEX	= 87	
PAL	= 77	- - - - -
BAR	= 69	- - - - -
PHE	= 67	

6. Isopropanol/Chloroform/Ammoniak 51 : 36 : 13

HEX	= 77 (74)	
CYC	= 67	- - - - -
ÄCR	= 67	
ALL	= 58	- - - - -
PHE	= 54	
BAR	= 49	

Wie aus der Aufstellung der Rf-Werte hervorgeht, haben in diesem Lösungsmittel ÄCR und CYC gleiche Laufhöhe. In vivo-Versuche liegen bei diesem Laufmittel nicht vor.

7. Propanol/Chloroform/Ammoniak

- - - - -	MET	= 70
- - - - -	IPB	= 64
	CYC	= 60
- - - - -	ALL	= 46
	PHE	= 43
	BAR	= 37

Deininger (20) gibt die Art der Papiersorte nicht an. Es liegt jedoch die Vermutung nahe, daß er bei seinen Untersuchungen lediglich eine Sorte verwandt hat, da alle angeführten Rf-Werte in einer Arbeit erläutert werden. Soweit zu erkennen ist, trennt dieses Laufmittel die Substanzen ausreichend, um sie anhand ihrer Rf-Werte hinreichend differenzieren zu können.

8. Butanol/Chloroform/Ammoniak 63 : 24 : 13

	MET	= 72
- - - - -	PHE	= 39
	BAR	= 35

9. Butanol/Chloroform/Ammoniak 120 : 55 : 25

HEX	= 86	Papier 2, 3, 10	
ÄCR	= 70	HEX	= 68
CYC	= 70 (43)	m ₁	= 62
ALL	= 53 (29)	m ₂	= 42
BBA -Na	= 52	m ₃	= 30
CHÄ	= 52	m ₄	= 12
PHE	= 51 (27)	m ₅	= 7
CPE	= 48	BUA	= 62
IPB	= 41	m ₁	= 85
BAR	= 40	ÄBU	= 60
PÄT	= 24	m ₁	= 83
		m ₂	= 17
		CYC	= 53
		m ₁	= 63
		m ₂	= 36

m ₃	= 25
m ₄	= 17
m ₅	= 5
IPB	= 45
m ₁	= 24
PHE	= 37 (35, 34, 32)
m ₁	= 10
BAR	= 34 (33, 25)
m ₁	= 60
m ₂	= 15
m ₃	= 2

Papier 5

BBA-Na	= 87
m ₁	= 24
m ₂	= 47
m ₃	= 56
m ₄	= 70
HEX	= 67
m ₁	= 4
m ₂	= 18
m ₃	= 32
m ₄	= 54
CHÄ	= 53
m ₁	= 14
m ₂	= 28
m ₃	= 41
CPE	= 48
m ₁	= 5
m ₂	= 12
m ₃	= 41
CYC	= 43
m ₁	= 10
m ₂	= 18
m ₃	= 23
m ₄	= 28
IPB	= 41
m ₁	= 6
m ₂	= 17

m ₃	= 27
ALL	= 30
PHE	= 27
m ₁	= 7
m ₂	= 23
PAT	= 24

Bei den in vitro-Angaben liegen die Rf-Werte von ÄCR/CYC und BBA-Na/CHÄ auf gleicher Höhe, den letzteren liegen ALL und PHE so dicht benachbart, daß sie schwer zu unterscheiden sein dürften. Ähnliche Rf-Werte haben noch IPB und BAR.

In vivo haben die Rf-Werte einen genügenden Abstand voneinander, die vorliegenden Hypnotika können gut voneinander unterschieden werden. Ein weiteres positives Zeichen zur Charakteristik der angegebenen Schlafmittel bei den in vivo-Versuchen ist das Auftreten von zahlreichen Metaboliten in diesem Fließmittel.

10. Butanol/Ammoniak 1 : 1

Papier 2

ABL	= 78
AMB	= 77
ÄHE	= 76
ABE	= 75
ABU	= 72
ÄBU	= 72
BBA-Na	= 70
BUT	= 69
CYC	= 67
CPE	= 66
ACR	= 66
IPB	= 57
PÄT	= 45

Papier 12

BBA-Na	= 72
IPB	= 12

Papier 2, 10

PHE	= 90 (50, 37)
ÄHE	= 76
AMB	= 76
AMO	= 75 (73)
m ₁	= 30
CHÄ	= 72 (25)
HEX	= 71 (70)
BUA	= 70 (67)
BBA-Na	= 70
m ₁	= 40
BUT	= 69
ÄBU	= 65
FIP	= 61
CYC	= 60 (58)
m ₁	= 23
ÄIP-Na	= 59
ALL	= 59
m ₁	= 40
BAR	= 58 (48, 47)
m ₁	= 22
m ₂	= 17

VIN	= 57
IPB	= 57
m ₁	= 40
ALL	= 55
ABA	= 25

Papier 2

AMB	= 77 (76)
ÄHE	= 76
ABA	= 75
m ₁	= 65
m ₂	= 25
AMO	= 75
m ₁	= 2
ABU	= 73 (72)
CHÄ	= 72
m ₁	= 2
HEX	= 70
m ₁	= 40
m ₂	= 57
BBA-Na	= 69
BUT	= 69
CYC	= 60 (45)
m ₁	= 23
ALL	= 59 (55)
PHE	= 50
m ₁	= 20
BAR	= 48 (47)

Bei den in vitro-Angaben (Papier 2) ist eine schlechte Auftrennung der angegebenen Hypnotika ersichtlich, da alle Rf-Werte zu dicht beieinander liegen. Hiervon machen IPB und PÄT eine Ausnahme.

Bei den in vivo-Angaben (Papier 2 und 10) liegen ÄHE/AMB, BUA/BBA-Na, ÄIP-Na/ALL und VIN/IPB in gleicher Höhe.

Eine Unterscheidung dieser Mittel mit Hilfe der jeweiligen Metaboliten erscheint durchaus möglich. Bemerkenswert ist die auffällige Schwankung der Rf-Werte von PHE (Papier 2, 10). So wird einmal ein Rf-Wert von 90 (80), ein anderes Mal von 37 (82) angegeben.

11. Butanol/Ameisensäure/Wasser 10 : 1 : 9

CYC	= 98	CYC	= 20
m ₁	= --	m _{1a}	= 59
m ₂	= 63	m _{1b}	= 63
m ₃	= 78	m ₂	= 78
m ₄	= 78	m ₃	= 78
PHE	= 75	m ₄	= 98

12. Butanol/Dimethylformamid/Wasser 5 : 1 : 4

CYC	= 90	CYC	= --
m ₁	= --	m _{1a}	= 10
m ₂	= 28	m _{1b}	= 12
m ₃	= 80	m ₂	= 28
m ₄	= 66	m ₃	= 80
		m ₄	= 66
		m ₅	= 90

13. Butanol/Isoamylalkohol/Ammoniak 1 : 1 : 1

HEX	= 76 (61)	PHE	= 81
THI	= 73	ACR	= 70 (60)
AMO	= 70	CYC	= 65
ÄCR	= 63	BAR	= 62
CYC	= 63		
ALL	= 56		
PHE	= 55 (38)		

14. Butanol/Ameisensäure (15%)/Wasser 20 : 1 : 7

AMB	= 95	Papier 2	
ABU	= 95 (92)	AMO	= 95
ABA	= 92	m ₁	= 80
ABL	= 92	CYC	= 95
IPB	= 90	m ₁	= 80
PHE	= 90	CHÄ	= 95
CPE	= 87	m ₁	= 80
BBA-Na	= 85	HEX	= 95
ÄCR	= 78	m ₁	= 80
PÄT	= 73	m ₂	= 80

m ₃	= 85
ALL	= 90
BAR	= 90
IPB	= 90
m ₁	= 70
PHE	= 90
m ₁	= 80
ABA	= 85
BUA	= 85
BBa-Na	= 85
m ₁	= 70
FIP	= 82

Papier ?

ÄBU	= 95
ABA	= 95
m ₁	= 85
AMB	= 95
AMO	= 95
CYC	= 95
m ₁	= 70
CHÄ	= 95
m ₁	= 80
HEX	= 95
ALL	= 90
BAR	= 90
PHE	= 90
m ₁	= 55
AMO	= 73

Aus den vorliegenden Aufzeichnungen ergibt sich, daß dieses Laufmittel zur Auftrennung der angegebenen Barbitursäurederivate ungeeignet ist, da sowohl in vitro als auch in vivo sich die Rf-Werte kaum unterscheiden. Auch die Metaboliten können zu einer Differenzierung nicht herangezogen werden, da auch ihre Rf-Werte untereinander sehr ähnlich sind.

15. Butanol/Ammoniak (25%)/Wasser 25 : 70 : 5

THI	= 78	BAR-Na	= 100
AMO	= 77	CYC	= 128

HEX = 70
PHE = 51
BAR-Na = 43

PHE = 108

Bei diesem Lösungsmittel liegen in vitro THI und AMO zu dicht, als daß sie sicher voneinander zu unterscheiden wären.

Die eigenartigen Ergebnisse in vivo entstehen dadurch, daß Riebeling (74) BAR-Na als Bezugswert angenommen hat.

16. Butanol/Eisessig/Salzsäure (10%)/Wasser 80 : 20 : 20 : 20

AMO = 58 - - - - -
PHE = 39

17. Butanol/Ammoniumhydroxyd

- - - - - HEX = 95 (80)

18. Butanol/Eisessig/Wasser 40 : 10 : 50

BAR = 89
m₁ = 78
m₂ = 56
m₃ = 21

19. Butanol/Pentanol/Ammoniak

AMO = 80 - - - - -
HEX = 71
CYC = 13 - - - - -
m₁ = 8
m₂ = 16 - - - - -
ALL = 49
PHE = 42
BAR = 33

20. Butanol/Ammoniak/Wasser 100 : 66 : 33

- - - - - PHE = 50

21. Butanol/Ammoniumhydroxyd 1 : 3

- - - - - AMB = 76
- - - - - ÄHE = 76
- - - - - HEX = 71
- - - - - BUT = 69

- - - - -	ALL	= 55
	PHE	= 50
	AMO	= 47

Die in diesem Laufmittel untersuchten Substanzen lassen sich gut auftrennen, mit Ausnahme von AMB und AHE, die hier auf gleicher Höhe liegen.

22. Butanol/Ammoniak (25%)/Wasser 84 : 8 : 8

- - - - -	CYC	= 128
	IPB	= 121
	PHE	= 107

Als Bezugssubstanz benutzt Burmester (11) BAR.

23. Butanol (10%)/Ammoniak (10%) 100 : 35

HEX	= 75	
CYC	= 69	- - - - -
ALL	= 64	
PHE	= 61	- - - - -
BAR	= 50	

24. Butanol/Ammoniak (1,3 n)

AMO	= 81	THI	= 86
ABU	= 79	AMO	= 79
HEX	= 79	ALL	= 73
CYC	= 68	CYC	= 68
VIN	= 68	PHE	= 65
PHE	= 59	BAR	= 65
ALL	= 59		
PÄT	= 51		
BAR	= 45		

In vitro liegen auf gleicher Laufhöhe: ABU/HEX
CYC/VIN
PHE/ALL

In vivo haben die gleichen Rf-Werte: PHE und BAR.

25. Butanol/Wasser/Diäthylaminodampf

- - - - -	BUT	= 90
	ALL	= 86

- - - - -	IPB	= 86
	CYC	= 84
	PHE	= 84
	BAR	= 81

In diesem Laufmittel ist eine Trennung von ALL/UPB und CYC/PHE nicht möglich, da sie in den hier vorliegenden Angaben die gleichen Rf-Werte besitzen.

26. Butanol/Ammoniak 10 : 3

BUA	= 81	
ABL-Na	= 72	
CYC	= 71	- - - - -
CHÄ	= 71	
PÄT	= 70	- - - - -
BBA-Na	= 60	
DÄT	= 55	- - - - -
FIP	= 53	
BAR	= 40	
PHE	= 32	- - - - -
ALL	= 27	
HEX	= 15	- - - - -
IPB	= 15	
ÄBU	= 5	

Wie aus diesen Angaben ersichtlich wird, dürften ABL-Na, CYC, CHÄ und PÄT schwer voneinander zu unterscheiden sein, da sie nur eine geringe Differenz in ihren Rf-Werten haben. HEX und IPB liegen auf gleicher Höhe.

27. Butanol/Isoamylalkohol/Ammoniak

BBA-Na	= 95	
ABL -Na	= 95	
PÄT	= 92	
BUA	= 89	- - - - -
ÄBU	= 85	
FIP	= 85	- - - - -
DÄT	= 83	
CHÄ	= 81	- - - - -
ALL	= 74	
CPE	= 72	- - - - -
CYC	= 71	

BAR	= 69
IPB	= 65
HEX	= 47
PHE	= 31

Hinsichtlich ihrer Rf-Werte gleichen sich BBA-Na/ABL-Na und ÄBU/FIP.
Schwer voneinander zu unterscheiden sind wegen der Ähnlichkeit ihrer Rf-Werte CPE und CYC.

28. Butanol/Chloroform/Ammoniak 10 : 1 : 2

IPB	= 95	- - - - -
BBA-Na	= 95	
ABL-Na	= 81	- - - - -
BAR	= 78	
ÄBU	= 73	- - - - -
ALL	= 72	
CYC	= 71	
DÄT	= 55	- - - - -
CHÄ	= 54	
FIP	= 51	- - - - -
PHE	= 32	
CPE	= 14	- - - - -
PÄT	= 12	
HEX	= 9	
BUA	= 5	

Gleiche Rf-Werte haben in diesem Laufmittel IPB und BBA-Na. Ähnlich im Bezug auf ihre Rf-Werte verhalten sich ÄBU/ALL/CYC und DÄT/CHA.

29. Butanol (0,1 n)/Natriumhydroxyd/Äthylenglykoll

- - - - -	AMO	= 69 (72)
	ABU	= 65 (70)
- - - - -	MET	= 62 (64)
	HEX	= 60 (64)
- - - - -	CHÄ	= 57 (58)
	CYC	= 53 (55)
- - - - -	VIN	= 51 (56)
	ALL	= 47 (55)
- - - - -	PAL	= 44 (50)
	PHE	= 40 (47)
	BAR	= 40 (44)

Der Autor Allgen (5) arbeitete bei gleichem Laufmittel mit verschiedenen Temperaturen. Anhand der Rf-Werte kann man gut die Abhängigkeit der Laufhöhe der jeweiligen Substanz von der Temperatur erkennen. Die zuerst stehenden Werte sind die bei normaler Raumtemperatur gefundenen. Die in Klammern gesetzten Zahlen stellen die Werte bei erniedrigter Temperatur ($18^{\circ} \text{C} \pm 1$) des Fließmittels dar. Man kann durchweg feststellen, daß die Rf-Werte bei niedrigerer Temperatur höher liegen.

PHE und BAR, die bei normaler Temperatur auf gleicher Höhe liegen, sind hier durch Anwendung der Temperatursenkung zu unterscheiden.

30. Butanol (0,1 n)/Natriumhydroxyd/Äthylenglykoll
bei pH 12

	ABU	= 74
- - - - -	AMO	= 73
	HEX	= 69
- - - - -	MET	= 69
	CHÄ	= 63
- - - - -	VIN	= 58
	CYC	= 57
- - - - -	ALL	= 55
	PAL	= 53
- - - - -	BAR	= 50
	PHE	= 48

HEX und MET weisen die gleichen Rf-Werte auf. VIN/CYC und AMO/ABU liegen so dicht beieinander, daß eine sichere Differenzierung schwierig sein dürfte.

31. Butanol (0,1 n)/Natriumhydroxyd/Äthylenglykoll
bei pH 11,2

	AMO	= 79
- - - - -	ABU	= 74
	MET	= 74
- - - - -	HEX	= 73
	CHÄ	= 67
- - - - -	CYC	= 66
	VIN	= 63
- - - - -	ALL	= 62
	BAR	= 58
- - - - -	PAL	= 57
	PHE	= 54

ABU und MET liegen in gleicher Höhe, ganz in ihrer Nähe HEX. Ähnliche Laufhöhen weisen CHÄ/CYC, VIN/ALL und BAR/PAL auf.

32. Butanol/Benzol/Aqua des. 25 : 25 : 50

PHE	= 96	- - - - -
THI	= 95	
BAR	= 92	- - - - -
ALL	= 91	

PHE/THI und BAR/ALL dürften in diesem Laufmittel schwer zu differenzieren sein.

33. Butanol/Methanol/Aqua dest. 45 : 5 : 50

THI	= 95	
PHE	= 91	- - - - -
ALL	= 90	
BAR	= 87	- - - - -

34. Butanol/Methanol/Aqua dest. 45 : 5 : 100

THI	= 95	- - - - -
PHE	= 91	
ALL	= 91	- - - - -

35. Butanol/Ammoniak 90 : 10

HEX	= 76	- - - - -
CHÄ	= 63	
PAL	= 61	- - - - -
BAR	= 58	
PHE	= 56	- - - - -

36. IsoButanol/Natronlauge (0,5 n)

AMO	= 77	- - - - -
HEX	= 68	
CYC	= 57	
ALL	= 55	
BAR	= 47	- - - - -
PHE	= 43	

37. Amylalkohol/Butanol/Ammoniak

PHE	= 71 (37)	HEX	= 70
HEX	= 70 (66)	THI	= 68
CHÄ	= 64 (60)	CHÄ	= 64
IPB	= 56 (49)	IPB	= 56
BBA-Na	= 55	PAL	= 50
PAL	= 50	CYC	= 49
CYC	= 49 (43)	DÄT	= 47
ALL	= 41	PHE	= 45 (39)
PÄT	= 35 (34)	PÄT	= 34
BAR	= 33 (31)	BAR	= 31

Bei diesen angegebenen Rf-Werten ist merkwürdig, daß sie beim jeweiligen Mittel sowohl in vitro als auch in vivo auf gleicher Höhe liegen.

38. Amylalkohol (20%)/Ammoniak 3 : 1

AMO	= 75	- - - - -
MPH	= 22	

39. Isoamylalkohol/Ammoniak/Äthylenglykoll (50%)

Allgen (5) hat mit diesem Laufmittel gearbeitet, aber keine Rf-Werte veröffentlicht.

40. Isoamylalkohol/Ammoniumhydroxyd/Äthylenglykoll 85 : 15 : 5

- - - - -	HEX	= 86 (58)
- - - - -	AMO	= 61
- - - - -	ABU	= 58
- - - - -	MET	= 53
- - - - -	CHÄ	= 50
- - - - -	CYC	= 45
- - - - -	VIN	= 45
- - - - -	PAL	= 39
- - - - -	ALL	= 36
	PHE	= 34
	BAR	= 31

Soweit aus den in der Literatur gefundenen Rf-Werten ersichtlich ist, ist dieses Laufmittel zur Trennung der angeführten Barbiturate geeignet. Lediglich CYC und VIN liegen mit ihren Rf-Werten im selben Bereich.

41. Isoamylalkohol/Octylalkohol/Methylalkohol/Ammoniumhydroxyd

AMO	= 70	- - - - -
THI	= 68	
HEX	= 64	- - - - -
BAR-Na	= 43	
PHE	= 38	

42. Isoamylalkohol/Ammoniak

- - - - -	AMB	= 86
	AMO	= 85
- - - - -	BUA	= 82
	CHÄ	= 72
- - - - -	CYC	= 65
	IPB	= 62
- - - - -	ALL	= 60
	BAR	= 50
	PHE	= 2

43. Toluol/Butanol/Eisessig/Wasser 9 : 2 : 4 : 5

- - - - -	HEX	= 91
	m ₁	= 20
- - - - -	m ₂	= 30
	m ₃	= 46
- - - - -	m ₄	= 60
	m ₅	= 80
- - - - -	CYC	= 87
	m ₁	= 12
	m ₂	= 30
- - - - -	m ₃	= 46
	m ₄	= 52
- - - - -	m ₅	= 73
	BBA-Na	= 87
- - - - -	m ₁	= 24
	m ₂	= 47
- - - - -	m ₃	= 56
	m ₄	= 70
- - - - -	CPE	= 85

.....	m ₁	= 26
	m ₂	= 39
	m ₃	= 56
.....	IPB	= 85
	m ₁	= 15
	m ₂	= 31
.....	m ₃	= 40
	m ₄	= 53
	PHE	= 83
	m ₁	= 39
	m ₂	= 73
	ALL	= 75
	BAR	= 65

Die Barbiturate, welche bei diesem Laufmittel die gleichen Rf-Werte aufweisen, wie CYC/BBA-Na und CPE/IPB, können auf Grund ihrer jeweils verschiedenen Metaboliten unterschieden werden.

44. Toluol/Eisessig/Wasser 10 : 4 : 5

HEX	= 90	HEX	= 90
CYC	= 69	CHÄ	= 78
ALL	= 52	CPE	= 72
PHE	= 50	CYC	= 71
BAR	= 26	IPB	= 66
		PHE	= 51
		BAR	= 25

Mit Ausnahme von CPE/CYC sind die Schlafmittel, die mit diesem Laufmittel untersucht wurden, sowohl in vitro als auch in vivo hinsichtlich ihrer Rf-Werte gut voneinander zu unterscheiden.

45. Toluol/Eisessig 10 : 1

BBA-Na	= 65	ALL	= 34
CPE	= 52		
CYC	= 51		
ALL	= 34		
BAR	= 19		
PÄT	= 2		

CPE/CYC liegen bei diesen Angaben so dicht beieinander, daß eine sichere Differenzierung schwierig sein dürfte.

46. Toluol/Eisessig/Wasser 10 : 4 : 2

Papier 4,5

HEX	= 89	
BBA-Na	= 63	
ÄCR	= 53	
CYC	= 53	- - - - -
CPE	= 51	
PHE	= 40	- - - - -
BAR	= 22 (21)	
PÄT	= 5 (7)	- - - - -

Papier 15

HEX	= 91	
ÄCR	= 71	- - - - -
PHE	= 60	- - - - -
BAR	= 35	
PÄT	= 17	- - - - -

Anhand der angegebenen Rf-Werte kann man sagen, daß sich dieses Laufmittel zur Trennung der hier angeführten Barbiturate eignet.

47. Toluol/Eisessig 10 : 2

Papier 1

HEX	= 94	
ÄCR	= 59	- - - - -
PHE	= 29	
BAR	= 8	- - - - -
PÄT	= 7	

Papier 4

HEX	= 74	- - - - -
ÄCR	= 42	
PHE	= 22	- - - - -
BAR	= 11	
PÄT	= 2	- - - - -

Papier 15

HEX	= 96	
ÄCR	= 65	- - - - -
PHE	= 41	
BAR	= 19	- - - - -
PÄT	= 7	

In diesem Laufmittel kamen drei verschiedene Papiersorten, die jeweils verschiedene Saughöhen haben, zur Anwendung. Dieses Beispiel zeigt deutlich den Unterschied der Rf-Werte der einzelnen Schlafmittel, der sicher durch die unterschiedlichen Papiersorten zustande gekommen ist.

48. Chloroform/Ammoniak (10%) 100 : 50

Papier 10

HEX	= 90 (84)	- - - - -
ÄBU	= 26	
CYC	= 22	
ALL	= 7	- - - - -
PHE	= 6 (5)	
BAR	= 3	- - - - -
CHÄ	= 1	

Papier 14

HEX	= 90	- - - - -
PHE	= 79	
ÄBU	= 9	- - - - -
ALL	= 6	

Bei Papiersorte 10 dürften ALL und PHE wegen der Ähnlichkeit der Rf-Werte schwierig voneinander zu unterscheiden sein.

49. Chloroform

CYC	= 90	- - - - -
ALL	= 81	
BAR	= 67	- - - - -
CHÄ	= 49	

50. Benzin/Dioxan

In der Literatur wurde mit diesem Laufmittel nur ALL untersucht. Es wurde aber kein Rf-Wert angegeben.

51. Äthylenchlorid/Natriumkarbonat (0,5 m)

Bei dieser Versuchsreihe wurden einmal wenig und einmal viel Laufmittel verwandt. Die Rf-Werte, die mit viel Fließmittel gefunden wurden, werden bei dieser Aufstellung in Klammern gesetzt.

AMB	= 83 (61)	- - - - -
AMO	= 68 (35)	
ÄBU	= 38 (15)	- - - - -
PHE	= 9 (7)	
ALL	= 7 (4)	

Die Abhängigkeit des Rf-Wertes von der Lösungsmittelmenge kann an diesem Beispiel gut demonstriert werden.

52. Äthylenchlorid/Natronlauge

AMB	= 43	- - - - -
HEX	= 43	
AMO	= 21	- - - - -
ABU	= 7	
ALL	= 1	- - - - -
PHE	= 1	

AMB/HEX und ALL/PHE liegen in diesem Mittel auf einer Höhe, sie dürften schlecht zu differenzieren sein.

53. Äthylenchlorid/Natriumbicarbonat

AMB	= 56	
AMO	= 35	- - - - -
ÄBU	= 18	
PHE	= 2	- - - - -

54. Formamid/Chloroform

HEX	= 87	
THI	= 76	- - - - -

AMO	= 57	
BUT	= 43	
BBA-Na	= 43	
CYC	= 42	- - - - -
CPE	= 38	
ÄCR	= 34	- - - - -
IPB	= 27	
PÄT	= 26	- - - - -
ALL	= 18	
PHE	= 17	- - - - -
BAR	= 13	
MPH	= 7	

BUT/BBA-Na liegen auf gleicher Höhe. BUT/CYC, IPB/PÄT und ALL/PHE sind ebenfalls dicht benachbart, so daß eine genaue Differenzierung schwierig sein dürfte.

55. Formamid/Chloroform/Benzol

HEX	= 72	
THI	= 45	- - - - -
AMO	= 24	

56. Formamid/Benzol

HEX	= 56	- - - - -
THI	= 27	
AMO	= 10	- - - - -

57. Dimethylformamid/Benzin/Dioxan

- - - - -	HEX	= 81
	ÄCR	= 58
- - - - -	IPB	= 55
	BAR	= 43
- - - - -	PHE	= 38

58. Ligroin/Dioxan (37%)

-	CHÄ	= 75
	BUA	= 72

- - - - -	CYC	= 69
	BAR	= 64
	PHE	= 63

BAR und PHE liegen zu dicht beieinander, um sicher voneinander unterschieden werden zu können.

59. Acetonwasser/Diäthylaminodampf

- - - - -	IPB	= 95
	ALL	= 94
	PHE	= 92
- - - - -	CYC	= 92
	MPH	= 90
	BAR	= 90
	BUT	= 90

Im Laufmittel 59 liegen die Rf-Werte alle ziemlich dicht zusammen. Das Mittel ist deshalb für eine sichere Identifizierung der angegebenen Hypnotika nicht geeignet.

60. Natriumchlorid/Essigsäure/Wasser

BAR-Na	= 85	- - - - -
HEX	= 77	
AMO	= 76	- - - - -
THI	= 0	

61. Xylol/Dioxan/Toluol/Isopropanol/Ammoniak (25%) 2 : 1 : 1 : 4 : 2

Papier 6

HEX	= 75	- - - - -
IPB	= 64	
CYC	= 63	- - - - -
ÄCR	= 63	
ALL	= 55	- - - - -
BAR	= 47	

Papier ?

HEX	= 76	- - - - -
-----	------	-----------

CYC	= 60	- - - -
PHE	= 51	- - - - -
BAR	= 45	

CYC/ÄCR haben bei Verwendung von Papier 6 die gleiche Laufhöhe, in ihrer Nähe ist noch IPB zu finden, so daß diese drei Hypnotika schwierig zu unterscheiden sein dürften.

Zusammenfassung:

In der durchgesehenen Literatur fanden sich 61 verschiedene Lösungsmittel, die zur Identifizierung von Barbitursäurederivaten angewandt wurden. Daß es so viele sind, zeigt, daß jedes Laufmittel fast mehr Nachteile als Vorteile hat, besonders was den Nachweis vieler Hypnotika mit einem einzigen Laufmittel betrifft. Anhand der angegebenen Rf-Werte kann man feststellen, daß sich die Laufmittel 7, 19, 21, 40, 44 und 46 zur Trennung der jeweils angeführten Barbiturate eignen. Die übrigen Fließmittel trennen die Medikamente nur ungenügend.

b) Sprühreagenzien und UV-Licht

Anhand der vorausgegangenen Ausführungen wird veranschaulicht, daß die Rf-Werte in den meisten Fällen nicht zur Identifizierung einer Substanz ausreichen.

Um überhaupt die Lage eines Rf-Wertes ermitteln zu können, ist es erforderlich, die gelaufenen Substanzen mit den Sprühreagenzien zu behandeln oder das Papier mit den Substanzen unter UV-Licht bei verschiedenen Wellenlängen zu betrachten. Außerdem hofft man, durch verschiedene Farbreaktionen einander ähnliche Rf-Werte unterscheiden zu können.

Hjelt (44) stellt fest, daß unterschiedliche Substanzmengen einen Einfluß sowohl auf den Rf-Wert als auch auf die Nachweisreagenzien haben. Thiobarbitursäurederivate ergeben mit Kupfersulfat/Diäthylamin eine sicher positive Reaktion. Barbitursäurederivate färben sich in einer Menge über 50 µg schwach grün. Diese Färbung verschwindet jedoch bereits nach kurzer Zeit wieder. Klöcking (54) schlägt vor, auf Grund dieser Erscheinung eine erste Differenzierung der Hypnotika mit den Sprühreagenzien zu treffen, dies um so mehr, als barbitursäurefreie Derivate mit diesem Reagenz bis 100 µg nicht zu erfassen sind. Eine weitere Untersuchung der Thiobarbiturate und Barbiturate stellte er mit Quecksilber-1-nitrat/Salpetersäure an. Dabei stellte sich heraus, daß erstere sich grau verfärben, die Barbitursäurederivate bis 100 µg dagegen negativ bleiben. Ebenso reagieren die Thiobarbiturate und Barbitur-

säurederivate mit der modifizierten Murexidreaktion, während sich die barbituratfreien Substanzen nicht darstellen lassen.

Stanier, Lapière und Tiège-Robinet (86) versuchten die Differenzierung einiger Barbiturate mit Hilfe verschiedener Sprühreagenzien. Die Ergebnisse sind wie folgt:

Bei Versuchen mit Nitroprussidnatrium ergaben Thiopental (Narkotikum) und Äthylmethylallylthiobarbitursäure (Medikament gegen Luft- und Seekrankheiten) bei Auftragen von 50 je eine gelb-orange Färbung. Im Gegensatz dazu ließen sich AMB, ALL, CYC, Methylphenobarbital (Zwischenhirnnarkotikum), BAR und PHE bis zu Dosen von 100 nicht darstellen.

Kaliumpermanganat färbte sofort alle Barbiturate mit einem Allylradikal, wie zum Beispiel ALL, AMB, ABA und Äthylmethylallylthiobarbitursäure. Bei einer Anwendung von 50 ergaben sie alle eine gelb-braune Färbung auf violettem Untergrund. Die Barbiturate mit einem Hexenylrest-CYC und HEX ergeben eine gelb-orange Färbung. Die anderen Barbiturate wurden durch Kaliumpermanganat nicht entwickelt.

Bei Anwendung von Kobaltnitrat in Alkohol (Reaktion nach Parri) erhielten sie rosa-violette Flecke. Methylphenobarbital, Thiopental und Äthylmethylallylthiobarbitursäure waren selbst bei Substanzmengen von 100 kaum ansprechbar. HEX, MPH und PHE ergaben ebenfalls nur schwach ausgeprägte Reaktionen.

Bei Quecksilbersulfat zeigten die meisten Barbiturate bei Mengen von mindestens 50 tief-rote Flecken auf hellrotem Untergrund. Thiopental, Äthylmethylallylthiobarbitursäure, HEX und BAR waren jedoch nach der Chromatographie nicht mehr darzustellen.

Wurde das Papier mit Quecksilbernitrat angesprüht, stellten sich die Barbiturate als dunkle Flecken auf grau-braunem Untergrund dar.

Abschließend wurde noch auf die Darstellung der Barbiturate mit Hilfe des UV-Lichtes hingewiesen. Sie erschienen hierbei als dunkle Flecken auf fluoreszierendem Untergrund. Gleichzeitig wurde jedoch in diesem Zusammenhang betont, daß die Art des Papiers von entscheidender Bedeutung sei.

Eine weitere Schwierigkeit tritt bei der Identifizierung der Hypnotika mit Hilfe der Farbreaktionen durch die subjektiv verschiedenen Farbpfindungen auf, vor allem dann, wenn es sich nur um geringe Farbabweichungen handelt. Ferner ergeben bei Urinuntersuchungen harnpflichtige Stoffe oft Farbreaktionen, die eventuell mit Metaboliten bzw. der Reinsubstanz verwechselt werden können.

In Tabelle B wurden alle in der Literatur vorgefundenen Sprühreagenzien auf-

geführt, gleichfalls die Farbe der Reaktionen, sofern sie angegeben waren. Zum Teil wurden in den Arbeiten auch negative Ergebnisse aufgezeigt, diese sind ebenfalls in Tabelle B unter der Spalte "Sprühreagens" vermerkt. Wiederholt fand sich in der Literatur ein Sprühreagens, bei dem nicht eindeutig feststellbar war, ob eine Farbreaktion eintrat oder nicht. Unter diesen Umständen findet sich in der Tabelle nur das entsprechende Reagens. Gleiches gilt für die Verwendung von UV-Licht.

Allgemein führte die Durchsicht der Literatur zu dem Ergebnis, daß es für die einzelnen Barbitursäurederivate keine spezifischen Sprühreagenzien gibt. Oftmals wurde zur genaueren Differenzierung noch die Schmelzpunktbestimmung (Mikromethode nach Kofler) oder die Zwikker-Reaktion herangezogen (s. o.).

III. DÜNNSCHICHTCHROMATOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN

1. Zusammenstellung der Literaturangaben

Die dünnschichtchromatographischen Untersuchungen haben in den letzten acht Jahren an Bedeutung gewonnen. So werden sie auch heute für die Hypnotika in größeren Ausmaßen verwendet.

Einige Vorteile der Dünnschichtchromatographie gegenüber der Papierchromatographie seien hier aufgezeigt:

Die rein anorganische Schicht auf den Glasplatten erlaubt zum Sichtbarmachen auch Reagenzien, wie Schwefel- und Salpetersäure.

Die Zeitersparnis ist ein nicht zu übersehender Faktor, da man lediglich eine halbe bis zwei Stunden für die Laufzeit benötigt. Bei der Papierchromatographie dagegen werden Zeiten bis zu 24 Stunden und darüber angegeben. Im Gegensatz zum Papier zeigt die Dünnschichtplatte beim Betrachten unter dem UV-Licht keine Eigenfluoreszenz.

Zum Nachweis der Substrate können kleinere Substanzmengen verwendet werden, die in den meisten Fällen runde Flecken ergeben. Bei der Papierchromatographie dagegen erscheinen die Flecken oft recht langgezogen.

Schwierigkeiten ergeben sich hinsichtlich der Herstellung und Lagerung der Platten. Bereits geringe Schwankungen in der Schichtdicke der Platten führen zu erheblichen Rf-Wert-Differenzen. Stahl (84) fordert eine Schichtdicke von 0,15 - 0,25 mm. Es ist erwiesen, daß der Trenneffekt bei Schichtdicken von mehr als 0,50 mm immer mehr abnimmt.

Wird eine Platte nicht im Exsikator aufbewahrt, ist sie der Luftfeuchtigkeit ausgesetzt und muß vor Gebrauch noch einmal aktiviert werden. Wird dies unterlassen, so hat man mit größeren Rf-Wert-Schwankungen zu rechnen.

Zusammenfassend sollen noch einmal einige Faktoren genannt werden, die am häufigsten zu Rf-Wert-Schwankungen führen können: Ungleichmäßige Schichtdicke, Menge des Laufmittels sowie dessen Alter, Temperaturunterschiede und Dampfsättigung in der Chromatographiekammer, sofern diese ungenügend ist.

An dieser Stelle sei erwähnt, daß die Industrie bestrebt ist, diesen Schwierigkeiten Abhilfe zu verschaffen. So gibt es seit einiger Zeit Folien, die das Gießen der Platten ersparen (MN-Polygram^(R) Folien).

Eine weitere Neuerung sind die DC-Fertigplatten Kieselgel F₂₅₄.

Als dritte Neuentwicklung könnte in Zukunft die Tube-Chromatographie eine größere Anwendung finden.

Uhlmann (93) erläutert in einer seiner Arbeiten, daß man mit Hilfe von Testfarbstoffgemischen und R_{St}-Werten ein reproduzierbares Ergebnis erzielen kann. Die Bestimmung des R_{St}-Wertes erfolgt nach folgender Formel (Stahl, 84):

$$R_{St} = \frac{\text{Entfernung des Analysensubstanzfleckes vom Start}}{\text{Entfernung des Standardsubstanzfleckes vom Start}}$$

Beispielsweise wählte Uhlmann als Standardsubstanz für das Laufmittelgemisch Isopropanol/Chloroform/Ammoniak (45:45:10) eine 0,5%ige alkoholische Lösung von Rhodamin B und für das Laufmittel Chloroform/Aceton (90:10) eine in absolutem Alkohol gesättigte Lösung von Sudan III. Die Lösungen mit der Standardsubstanz wurden neben den Startfleck der jeweiligen Schlafmittel aufgetragen. Uhlmann verzeichnete bei den R_{St}-Werten weniger Schwankungen als bei den Rf-Werten, die durch die oben genannten Beeinflussungen auftreten können. Genaue zahlenmäßige Angaben über R_{St}- und Rf-Werte sind aus Tabelle C zu entnehmen.

Die Zusammenstellung der Literaturangaben in Tabelle C richtet sich nach dem gleichen Schema wie oben bei der Papierchromatographie (Tabelle B). Zum besseren Verständnis der Tabelle C wird auch an dieser Stelle wieder auf die folgenden Tabellen 1 - 7 verwiesen.

Tabelle 1

siehe Papierchromatographie Tabelle 1

Tabelle 2

siehe Papierchromatographie Tabelle 2

Tabelle 3

siehe Papierchromatographie Tabelle 3

Tabelle 4

Platten:

- 1 = Kieselgel G Merck
- 2 = Kieselgel G + Aluminiumoxyd G (1 : 1)
- 3 = Kieselgel G + Eosin (1 : 1000)
- 4 = Aluminiumoxyd p. a. "Lachema"

Tabelle 5

Laufmittel:

- 1 = Methanol
- 2 = Propanol/Ammoniumcarbonad 1 : 2
- 3 = Isopropanol/Chloroform/Ammoniak "Deininger" 45 : 45 : 10
- 4 = Petroläther/Piperidin 5 : 1
- 5 = Chloroform/Äther 85 : 15
- 6 = Chloroform/Aceton 9 : 1
- 7 = Chloroform/Aceton 3 : 1
- 8 = Chloroform/Äthanol
- 9 = Chloroform + Äthanol/Butanol/Ammoniak 70 : 40 : 5
- 10 = Chloroform/Isopropanol/Wasser 8 : 8 : 4
- 11 = Cyclohexan/Isopropanol/Ammoniak
- 12 = Benzol
- 13 = Benzol/Äthanol 70 : 30
- 14 = Benzol/Äthanol 80 : 20
- 15 = Benzol/Äthanol/Eisessig 80 : 12 : 5
- 16 = Benzol/Essigsäure 9 : 1
- 17 = Benzol/Dioxan/Ammoniak 75 : 20 : 5
- 18 = Tetrachlorkohlenstoff/Aceton/Ammoniak 45 : 90 : 20
- 19 = Tetrachlorkohlenstoff/Aceton/Ammoniak 20 : 90 : 20

Tabelle 6

Spüßreagenzien:

- 0 = Bariumnitrat (5%) in Methanol/Kobaltchlorid (1%) in Methanol
- 1 = Dimethylaminobenzaldehyd/Schwefelsäure (konz)
- 2 = Diphenylcarbazon in Äthanol (95%)
- 3 = Heliotropin/Schwefelsäure
- 4 = Kaliumpermanganat
- 5 = Kaliumpermanganat/Natriumcarbonat
- 6 = Kaliumpermanganat/Natronlauge
- 7 = Kobaltnitrat (1%)/Kalilauge (1%)
- 8 = Kupfersulfat/Chinin/Pyridin

- 9 = Kupfersulfat/Chinin/Pyridin/Kaliumpermanganat (0,5%)
- 10 = Reagens nach Deininger (Quecksilbernitrat)
- 11 = Reagens nach Zwikker (Kobaltnitrat 1% in absolutem Äthanol + Ammoniakgas)
- 12 = Reagens nach Zwikker + Bromdampf
- 13 = Selenige Säure/Schwefelsäure
- 14 = Schwefelsäure
- 15 = Silbernitrat
- 16 = Silbernitrat/Salpetersäure (0,04%)
- 17 = Vanillin/Schwefelsäure

Tabelle 7

UV-Licht:

- 1 = UV 254 m
- 2 = UV 366 m
- 3 = UV + Schwefelsäure (konz)
- 4 = UV + Schwefelsäure (konz)/Dimethylaminobenzaldehyd auf 100° erhitzt
- 5 = UV + Schwefelsäure (konz)/Heliotropin
- 6 = UV + Schwefelsäure (konz)/selenige Säure
- 7 = UV + Schwefelsäure (konz)/Vanillin auf 100° erh.
- 8 = UV + Bromphenol/Silbernitrat
- 9 = UV + Fluorescein-Natrium/Bromdampf
- 10 = UV + N,N Dimethyl-p-pheylidiamidhydrochlorid in Natriumäthylatlösung
- 11 = UV + Kupfersulfat/Chinin/Pyridin
- 12 = UV + Silbernitrat
- 13 = Leuchtstoff ZS Super "Riedel de Häen" (1%)
- 14 = UV + Zinksilikat/Leuchtstoff (P 1, Typ 118-2-7, General Electric, Cliveland/Ohio) (0,8%)

TABELLE C ÄTHYLEUTYLBARBITURSÄURE (ÄBU)

Extrakt	Platte	Laufn.	Rf.	Sprühreagens	in vitro	
					UV.	Lit.
1	1	3	0,64	)		
1	1	3	0,83	)		
1	1	6	St A	)10 sg → G		93
1	1	6	0,34	)13 hx		
			0,45	)		
			St B			
B, G, U					in vivo	
1	1	6	0,62	)		
1	1	16	0,49	)15		13
1	1	17	0,52	)		
B, U	1	6	0,42	15w/2v		89

ÄTHYLCROTYLBARBITURSÄURE (ÄCR)

in vitro

Extrakt	Platte	Laufm.	Rf.	Spütreagens	UV.	Lit.
	1	3	0,61	)		
	1	3	0,79	)		
			St A	)10 sg → G	8	93
	1	6	0,41	)13 hx		
	1	6	0,55	)		
			St B			

ÄTHYLHEXYLBARBITURSÄURE (ÄHE)

in vivo

B, U, M	1	6	0,52	15w/2v		89
---------	---	---	------	--------	--	----

ALLOBARBITAL (ALL)

in vitro

Extrakt	Platte	Laufm.	Rf.	Spüthreagens	UV.	Lit.
	4	14	0,30	15		77
	4	13	0,70	15		
	2	11	0,44		13/14	84
	1	10	0,35			6
	1	3	0,50	)		
	1	3	0,62	)		
	1	6	St A	20 sg ----> G		93
	1	6	0,36	11 hx		
	1	6	0,48	)		
			St B	)		

in vivo

B, U, G	1	5	0,55	11		61
	1	6	0,55	)		
	1	16	0,43	4/15		13
	1	17	0,48	)		
B	1	9	0,53	2R/16R/4G		56
B, U, M	1	6	0,43	2p/4g		89

ALLYLMETHYLBUTYLBARBITURSÄURE (AMB) in vitro

1	3	0, 67	)	
1	3	0, 86	)	
		St A	) 20 sg ----> G	93
1	6	0, 44	) 2 hx	
1	6	0, 59	)	
		St B		

in vivo

B, U, G	1	6	0, 64	)	
	1	16	0, 46	) 4/15	13
	1	17	0, 54	)	
m ₁	1	7	?	)	
K	1	6	0, 69-71	15 s	8
B, U	1	6	0, 55	15w/2b/4g	89

(13) gibt bei AMB einen Metaboliten an, den er als 5-Allyl-5(1-hydroxy-1-methylbutyl)-barbiturat identifiziert.

ALLYL-sek. -BUTYLBARBITURSÄURE (AsB)

Extrakt	Platte	Laufn.	Rf.	Sprühreagens	UV.	Lit.	in vitro
1	1	3	0,64	)			
1	1	3	0,83	)			
1	1	6	St A	)20 sg ----→	G	93	
1	1	6	0,40	)13 hx			
			0,53	)			
			St B				

							in vivo
?	6	0,47	15w/2b/4g			89	

AMOBARBITAL (AMO)

							in vitro
1	1	3	0,66	)			
1	1	3	0,85	)			
1	1	6	St A	)10 sg ----→	G	93	
1	1	6	0,41	)11 hx			
			0,55	)			
			St B				
1	1	2	0,50	)			
1	1	3	0,50	)15dg/5R		7w	42
1	1	18	0,42	)			

in vivo

B, G, U	1	6	0, 60	)		
	1	16	0, 42	)	15	13
	1	17	0, 52	)		
m ₁	1	6	?	)		
	1	18/19	?		15 g	67
K	1	6	0, 55-57		15 s	1
B	1	9	0, 75		2R/16R	56
B, U, M	1	6	0, 48		2v/15w	89

Der Metabolit von AMO wird in der Literatur als 5-Athyl-5 (3-hydroxy-3-methylbutyl) identifiziert (13).

in vivo

AMYL BROMALLYL BARBITURSÄURE (ABL)

B, U	1	6	0, 59	15w/2v/4g		89
------	---	---	-------	-----------	--	----

in vitro

AMYL BROMALLYL BARBITURSÄURE-Na-Salz (ABL-Na)

	1	3	0, 66	)		
	1	3	0, 85	)		
	1	6	St A	)10 sg	-----> G	93
	1	6	0, 44	)13 hx		
	1	6	0, 59	)		
			St B			

BARBITAL (BAR)					in vitro	
Extrakt	Platte	Laufm.	Rf.	Sptihreagens	UV.	Lit.
1	3	?	4/15/8			32
4	8	0,25	15			77
4	9	0,58				
1	3	0,49	)			
1	3	0,61	)			
1	6	St A	)10 s -----> G			93
1	6	0,28	)11 hx			
1	6	0,38	)			
		St B				
1	1	?	O			57
1	3	0,45	15s/8v/9G		11	32
1	2	0,35	)			
1	3	0,30	)15 dg/5R			42
1	18	0,19	)			
3	4	0,25	15g/1hg/3hg/12G			28
1	10	0,48				6

in vivo

U	?	5	?	16 b	60
	1	5	0,48	11	61
	1	6	0,50	)	
	1	16	0,38	)15	13
	1	17	0,40	)	
	1	18/19	?	15 dg	68
K	1	6	0,48-50	15 s	8
U	1	3	0,45	15/8v/9G	32
	3	4	0,20	3/12	28
m ₁	3	4	0,65		
B	1	9	0,52	2R/16R	56
B, U, M	1	6	0,33	15w/2v	89

Dieser hier angeführte Metabolit wurde in der Literaturstelle nicht näher bezeichnet.

BUTALBITAL (BUA)

Extrakt	Platte	Laufm.	Rf.	Sprühreagens	UV.	Lit.
1	1	3	0,64	)		
1	1	3	0,80	)		
1	1	6	St A	)10 g ----> G		93
1	1	6	0,41	)13 hx		
			0,55	)		
			St B			

in vivo					
B, G, U	1	6	0,67	)	
	1	16	0,48	)4/15	13
	1	17	0,50	)	
K	1	6	0,59-0,61	15s	1
B, U, M	1	6	0,48	15w/1g/2b	8
					89

BUTOBARBITAL (BUT)				in vitro
1	3	0,60	)	93
1	3	0,76	)	
		St A	10 g	
1	6	0,39	13 hx	
1	6	0,52	)	
		St B	)	
				in vivo

B, U	1	6	0,47	15w/2g	89
------	---	---	------	--------	----

BUTYLBROMALLYLBARBITURSÄURE (BBA)						in vivo
B, G, U	1	6	0,50	15w/2b/4g	89	

BUTYLBROMALLYLBARBITURSÄURE-Na-Salz (BBA-Na) in vitro

Extrakt	Platte	Laufm.	Rf.	Sprühreagens	UV.	Lit.
1	3	0,60	)			
1	3	0,77	)			
1	6	St A	)10 gB	hg		93
1	6	0,42	)13 hx			
		0,56	)			
		St B				
1	3	0,75	15s/8v/9G		11	32
1	2	0,48	)15dg/4 G			
1	3	0,47	) P		8G	42
1	18	0,38	) 6 xG/5G			

in vivo

B, U	1	6	?	15w/4g	89
------	---	---	---	--------	----

CYCLOBARBITAL (CYC)

1	3	0,52	)			
1	3	0,65	)			
1	6	St A	)10 sg	G		93
1	6	0,35	)13 hx			
1	6	0,47	)			

1	3	0, 50	15s/8v/9G	11	32
3	4	0, 20	15g	)12hG)1)2hG	28
1	2	0, 42	)15dg/4 $\frac{G}{R}$ /6xG/5G)	)3hG/)7G	42
1	3	0, 37	)14GB/17hG/1B/)3Gx	)4w/8G)	
1	18	0, 26			
1	19	0, 45			
2	11	0, 45		13/14	84
1	10	0, 49			6

in vivo					
B, U, G	1	5	0, 48	11	9
	1	6	0, 68	)	
	1	16	0, 55	)4/15	13
	1	17	0, 38	)	
	1	18/19	?	15g/4G/14GB	67
U	1	3	0, 50	15/8v/9G	11
m ₁	1	3	0, 38	(15)	
m ₂	1	3	0, 31	15	32
m ₃	1	3	0, 20	15/8w/9G	11
m ₄	1	3	0, 10	(15)	

Fortsetzung CYCLOBARBITAL (CYC)

Extrakt	Platte	Laufm.	Rf.	Sprühareagens	UV.	Lit.	in vivo
U	3	4	0,15		)		
m ₁	3	4	0,02		)		
m ₂	3	4	0,05		) _{1/2}	28	
m ₃	3	4	0,07		)		
B, U	1	6	?	4g/15w/2b			89

(32) identifiziert m₃ als 5-Äthyl-5-cyclohexenonyl-barbitursäure.

CYCLOHEPTENYLÄTHYLBARBITURSÄURE (CHÄ)

							in vitro
1	3	0,55	)				
1	3	0,69	)				
		St A	)10 sg ----> G			93	
1	6	0,37	)13 hx				
1	6	0,49	)				
		St B					
1	3	0,55	15s/8v/9G			11	32
3	4	0,20	15g/1hG/3/12hG				28

	1	2	0,43	) 15g/4 $\frac{G}{R}$ /6 $\frac{x}{G}$ /5G/14r)	) 3dg/8)	42
	1	3	0,43		)	
	1	18	0,32	) 17v/1B/3G)	)	
	1	19	0,51		)	
					in vivo	
K	1	6	0,54-56	15w	1	8
U	1	3	0,55	) 15/8v/9G)	11	32
	m ₁	3	0,27		11b	
U	3	4	0,18			
	m ₁	4	0,05			
	m ₂	4	0,10	3/12		28
	m ₃	4	0,65			
	m ₄	4	1,00	3hG/12hG		
B, U, M	1	6	0,44	15w/2v/4g		89

(32) gab m₁ als 5-Äthyl-5-cycloheptenonylbarbitursäure an.

CYCLOPENTENYLBARBITURSÄURE (CPE)

in vitro

Extrakt	Platte	Laufn.	Rf.	Spüßreagens	UV.	Lit.
1	3	0,57	)			
1	3	0,72	)			
1	6	St A	)10g ----→	gG		93
1	6	0,35	)			
		0,47	)13 hx			
		St B				

in vivo

B, U, M	1	6	0,46	2b/4g		89
---------	---	---	------	-------	--	----

FURFURYLISOPROPYLBARBITURSÄURE (FIP)

in vitro

1	3	0,57	)			
1	3	0,73	)			
1	6	St A	)10 sg ----→	G		93
1	6	0,35	)			
		0,47	)13 hx			
		St B				

1	2	0, 45	) ^{15dg/6G/5G/4^G/14^R}	) ^{3G/7R}
1	3	0, 44	)	) ^{4Gx/6b} 42
1	18	0, 32	) (G) ^{17B/1B/13GB/}	) ^{5gb/8G}
1	19	0, 53	) ^{3GB}	)
				in vivo
1	18/19	?	^{15g/13GB/4G/17B} ^{1B/3r}	8G/5b 67
HEXOBARBITAL (HEX)				
1	3	0, 76	)	
1	3	0, 95	)	
		St A	) ^{10 sg ----> G}	93
1	6	0, 50	) ^{13 hx}	
1	6	0, 67	)	
		St B		
1	3	0, 70	^{15g/8w/9G}	11 32
1	10	0, 63		6
				in vivo
B, G, U	1	6	)	
1	16	0, 77	) ^{4/15}	13
1	17	0, 49	)	
		0, 58	)	

Fortsetzung HEXOBARBITAL (HEX)

Extrakt	Platte	Laufm.	Rf.	Sprühareagens	in vivo	
					UV.	Lit.
K	1	6	0,84-86	15s	1	8
B	1	9	0,82	2R/16R/4G		56
B, U	1	6	0,68	2v/4g		89

ISOPROPYLBROMALLYLBARBITURSÄURE (IPB)

					in vitro	
1	3	0,53	)			
1	3	0,67	)			
		St A	)10 sg ----> G			93
1	6	0,34	)13 hx			
1	6	0,45	)			
		St B				
1	3	0,48	15B/8v/9G		11	32
1	2	0,42	)15dg/4 ^G / _R /6xG			
1	3	0,40	)			
1	18	0,27	)			42
1	19	0,50	)5G			

in vivo

U	1	3	0,44	)15/8v/9G	)
m ₁	1	3	0,35	)15/8w/9G	)11
m ₂	1	3	0,24	)15	32
	1	18/19	?	15g/4G	67

m₁ beschreiben (32) als Acetonylisopropylbarbitursäure.

in vivo

METHARBITAL (MET)					
B, U, G	1	6	0,85	)	
	1	16	0,53	)15	13
	1	17	0,66	)	
B, U	1	6	0,79	15w/2v	89

in vivo

METHOHEXITAL (MOH)					
B, G, U	1	6	0,92	)	
	1	16	0,75	)4/15	13
	1	17	0,78	)	

PHENOBARBITAL (PHE)

in vitro

Extrakt	Platte	Laufm.	Rf.	Sprühreagens	UV.	Lit.
1	15	?			10	36
4	14	0,11				
4	13	0,53		15		77
1	3	0,37		)		
1	3	0,47		)		
1	6	St A		)10 sg -----> G		93
1	6	0,30		)13 hx		
		0,40		)		
		St B				
1	8			7bv		57
1	12					
1	3	0,36		15g/8v/9w	11	32
3	4	0,10		15g/1hg/2/12hg		28
1	2	0,31		)	)	
1	3	0,24		)15dg/5R	)8G	42
1	18	0,13		)	)	
1	10	0,26		)	)	6

in vivo

	1	5	0,42	11	9	61
U	1	6	0,50	)		
	1	16	0,36	)4/15		13
	1	17	0,26	)		
	1	18/19	?	15g	8G	67
U, B, O	1	5	0,30	12/10		62
K	1	6	0,53-55	15w	1	8
U	1	3	0,38	15/8v/9w	11	32
	1	3	0,18			
m ₁	3	4	0,10		1/2	28
	3	4	0,08		1/2	
m ₁	3	4	1,00		1hG/	
m ₂	3	4			2hG	
B	1	9	0,36	2R/16R		56
B, U	1	6	0,33	15w/2v		89

(32) identifiziert m₁ als p-Oxyphenobarbital.

PHENYLALLYLBARBITURSÄURE (PAL)

Extrakt	Platte	Laufn	Rf.	Sprihreagens	UV.	Lit.	in vivo
B	1	9	0,38	2R/16/4R		56	

VINBARBITAL (VIN)

							in vivo
B	1	9	0,58	2R/16R/4G		56	
B, U, M	1	6	0,36	15w/2v/4g		89	

VINYLMETHYLBUTYLBARBITURSÄURE (VMB)

							in vitro
1	3	0,56	)				
1	3	0,71	)				
		St A	)10 g ---->	G		93	
1	6	0,38	)13 hx				
1	6	0,51	)				
		St B					

2. Diskussion der Identifizierungsmöglichkeiten von Reinsubstanzen und ihrer Stoffwechselprodukte

a) Rf-Werte, Metaboliten und Laufmittel

Bei der Erörterung des anstehenden Themas kann im wesentlichen auf die Ausführungen zu II B (Papierchromatographie) verwiesen werden. Aus diesem Grunde ist es möglich, ohne besondere Einleitung sogleich mit der Gegenüberstellung der Rf-Werte zu beginnen.

Vergleich der Rf-Werte

In gleicher Weise, wie bei der Papierchromatographie, wurden auch hier die in den einzelnen Lösungsmitteln sich ergebenden Rf-Werte ($R_f \times 100$) der Barbitursäurederivate nach abnehmender Größe geordnet. Fanden sich von einem Hypnotikum mehrere Rf-Werte, wurde der höchste Wert berücksichtigt und die abweichenden Werte in Klammern aufgeführt. Die Metaboliten wurden jeweils unter der Grundsubstanz verzeichnet.

Da keine unterschiedlich beschichteten Platten bei den einzelnen Lösungsmitteln verwendet wurden, braucht darauf nicht näher eingegangen zu werden.

Auch hier bedeutet die linke Spalte *in vitro*-, die rechte *in vivo*-Versuche.

1. Methanol

Liebich (57) gibt an, daß BAR 7,5 cm über dem Startfleck erscheint und sich mit dem Sprühreagens O *in vitro* blau-violett anfärbt.

2. Propanol/Ammoniumcarbonat 1 : 2

AMO	= 50
BBA-Na	= 48
CHÄ	= 43
FIP	= 45 (42)
BAR	= 35
PHE	= 31

3. Isopropanol/Chloroform/Ammoniak 45 : 45 : 10

HEX	= 76 (70,47)	CHÄ	= 55
BBA-Na	= 75 (60)	m ₁	= 27
AMB	= 67	CYC	= 50
AMO	= 66 (50)	m ₁	= 38
ABL-Na	= 66	m ₂	= 31
AsB	= 64	m ₃	= 20

ÄBU	= 64	m ₄	= 10
BUA	= 62	BAR	= 45
ÄCR	= 61	IPB	= 44
BUT	= 60	m ₁	= 35
CPE	= 57	m ₂	= 24
FIP	= 57	PHE	= 38
VMP	= 56	m ₁	= 18
CHÄ	= 55 (43)		
IPB	= 53 (48, 40)		
CYC	= 52 (37)		
BAR	= 49 (45, 30)		
PHE	= 37 (36, 24)		

In vitro haben die gleichen Rf-Werte: AMO/ABL-Na, AsB/ÄBU und CPE/FIP. Ferner lassen sich auf Grund der Ähnlichkeit in der Laufhöhe schlecht differenzieren: HEX/BBA-Na, ÄCR/BUT, VMB/CHÄ und IPB/CYC.

In vivo ist eine ziemliche Gleichheit der Rf-Werte von BAR und IPB feststellbar, eine Differenzierung ist jedoch mit Hilfe der Metaboliten durchaus möglich.

4. Petroläther/Piperidin 5: 1

BAR	= 25	BAR	= 20
CYC	= 20	m ₁	= 65
CHÄ	= 20	CHÄ	= 18
PHE	= 10	m ₁	= 5
		m ₂	= 10
		m ₃	= 65
		m ₄	= 100
		CYC	= 15
		m ₁	= 2
		m ₂	= 5
		m ₃	= 7
		PHE	= 10
		m ₁	= 8
		m ₂	= 100

Wie aus den Literaturangaben ersichtlich wird, liegen im Laufmittel 4 CYC und CHÄ auf gleicher Höhe.

5. Chloroform/Äther 85 : 15

- - - - -

- - - - -

ALL	= 55
BAR	= 48
CYC	= 48
PHE	= 42 (30)

Bei diesen Angaben weisen BAR und CYC die gleichen Rf-Werte auf.

6. Chloroform/Aceton 9 : 1

HEX = 50

ABL-Na = 44

AMO = 44

AMB = 44

BBA-Na = 42

BUA = 41

ÄCR = 41

AsB = 40

BUT = 39

VIN = 38

CHÄ = 37

ALL = 36

CYC = 35

CPE = 35

FIP = 35

IPB = 34

ÄBU = 34

PHE = 30

MOH = 92

MET = 85 (79)

HEX = 84 (68, 77)

AMB = 69 (55, 64)

CYC = 68

BUA = 67 (59, 48)

ÄBU = 62

AMO = 60 (55, 48)

ABL = 59

ALL = 55 (43)

CHÄ = 54 (44)

PHE = 53 (50, 33)

ÄHE = 52

BBA = 50

BAR = 50 (48, 33)

AsB = 47

BUT = 47

CPE = 46

VIN = 36

Da sich die Rf-Werte in vivo und in vitro größtenteils wenig voneinander unterscheiden, dürfte dieses Laufmittel für toxikologische Untersuchungen der oben angeführten Hypnotika wenig geeignet sein.

7. Chloroform/Aceton 3 : 1

Dieses Laufmittel wurde in der Literatur zwar erwähnt, es lagen jedoch keine Angaben über Rf-Werte vor.

8. Chloroform/Äthanol

BAR = 25

- - - - -

Liebich (149, 1) gibt an, daß BAR in vitro 4 cm oberhalb der Startlinie als blau-violetter Punkt erscheint, wenn man die Platte mit Kobaltnitrat-Kalilauge behandelt.

9. Chloroform + Äthanol/Butanol/Ammoniak 70 : 40 : 5			
BAR	= 58	HEX	= 82
		AMO	= 75
		VIN	= 58
		ALL	= 53
		BAR	= 52
		PAL	= 38
		PHE	= 36

Mit Ausnahme von BAR/ALL werden die untersuchten Barbiturate in diesem Laufmittel ausreichend getrennt, so daß eine Untersuchung hiermit möglich erscheint.

10. Chloroform/Isopropanol/Wasser 8 : 8 : 4			
HEX	= 63	-	-
CYC	= 49	-	-
BAR	= 48	-	-
ALL	= 35	-	-
PHE	= 26	-	-

Bei diesen fünf hier angeführten Barbituraten werden nur CYC und BAR nicht ausreichend getrennt, um sie genau unterscheiden zu können.

11. Cyclohexan/Isopropanol/Ammoniak			
CYC	= 45	-	-
ALL	= 44	-	-

12. Benzol

In vitro ergab PHE am Start einen blau-violetten Fleck, welcher mit Kobaltnitrat/Kalilauge sichtbar gemacht wurde (Liebich (57)).

13. Benzol/Äthanol 70 : 30			
ALL	= 70	-	-
PHE	= 53	-	-

14. Benzol/Äthanol 80 : 20

ALL = 30
PHE = 11

- - - - -

15. Benzol/Äthanol/Eisessig 80 : 12 : 5

Gänshirt (36), der mit diesem Laufmittel gearbeitet hat, gab in der Literatur keine Rf-Werte an.

16. Benzol/Essigsäure

- - - - -

MOH = 75

CYC = 55

- - - - -

MET = 53

HEX = 49

- - - - -

ABU = 49

BUA = 48

- - - - -

AMB = 46

ALL = 43

- - - - -

AMO = 42

BAR = 38

- - - - -

PHE = 36

HEX/ABU/BUA und ALL/AMO haben so dicht beieinander liegende Rf-Werte, daß eine sichere Unterscheidung schwierig sein dürfte.

17. Benzol/Dioxan/Ammoniak 75 : 20 : 5

- - - - -

MOH = 78

MET = 66

- - - - -

HEX = 58

AMB = 54

- - - - -

AMO = 52

ÄBU = 52

- - - - -

BUA = 50

- - - - -

ALL = 48

BAR = 40

- - - - -

CYC = 38

PHE = 26

Bei Verwendung dieses Laufmittels haben AMO und ÄBU die gleichen Rf-Werte.

18.	Tetrachlorkohlenstoff/Aceton/Ammoniak 45 : 90 : 20		
AMO	= 42	-	- - - - -
BBA-Na	= 38		
CHÄ	= 32	-	- - - - -
FIP	= 32		
IPB	= 27	-	- - - - -
CYC	= 26		
BAR	= 19	-	- - - - -
PHE	= 13		

Gleiche Rf-Werte haben bei diesem Laufmittel CHÄ und FIP. Infolge der ähnlichen Rf-Werte von IPB und CYC wird eine Unterscheidung dieser beiden Substanzen schwierig.

19.	Tetrachlorkohlenstoff/Aceton/Ammoniak 20 : 90 : 20		
FIP	= 53	-	- - - - -
CHÄ	= 51		
IPB	= 50	-	- - - - -
CYC	= 45		

Zusammenfassung:

In der durchgearbeiteten Literatur über dünnenschichtchromatographische Untersuchungen von barbiturathaltigen Hypnotika wurden insgesamt 19 verschiedene Laufmittel gefunden. Wie anhand der vorausgehenden Aufstellungen ersichtlich wird, eignen sich hiervon auch nur wenige für eine ausreichende Trennung der vorliegenden Schlafmittel. Die Lösungsmittel 2, 9 und 17 dürften wohl am ehesten für eine genügende Auftrennung in Betracht kommen.

b) Sprühreagenzien und UV-Licht

In Tabelle C sind alle in der Literatur vorgefundenen Sprühreagenzien und die Sichtbarmachung durch UV-Licht verzeichnet. Sofern eine Farbreaktion angegeben war, wurde sie bei dem jeweiligen Sprühreagens vermerkt. Auch bei der Dünnschichtchromatographie konnten keine charakteristischen Sprühreagenzien für die einzelnen barbiturathaltigen Schlafmittel gefunden werden.

Auf die Arbeit von Uhlmann (93), die sich mit der Sichtbarmachung von barbiturathaltigen Medikamenten befaßt, sei hier noch einmal gesondert hingewiesen. Er führt aus, daß bei Ansprühen der Platten mit Quecksilbernitrat Farbvertiefungen oder Farbaufhellungen erfolgen, die abhängig sind von der aufgetragenen Schlafmittelmengen oder der Menge der aufgesprühten Flüssigkeit.

In der folgenden Tabelle werden nur die Mittel berücksichtigt, die nach Negwer (65) als Hypnotika bezeichnet werden. Uhlmann untersuchte in der Originalarbeit auch noch einige barbiturathaltige Narkotika, die jedoch hier nicht aufgeführt werden.

Mittel	UV-Licht mit Dichlorfluor	Mercuronitrat
ÄBU	hx	sg ——— G
BUT	hx	g ———
AMB	hx	sg ——— G
AsB	hx	sg ——— G
ABL-Na	hx	sg ——— G
BBA	hx	gB ——— hg
CHÄ	hx	sg ——— G
CYC	hx	sg ——— G
CPE	hx	g ——— gG
BAR	hx	s ——— G
ALL	hx	sg ——— G
FIP	hx	sg ——— G
IPB	hx	sg ——— G
AMO	hx	sg ——— G
HEX	hx	sg ——— G
MPH	hx	g ——— G
PHE	hx	sg ——— G
VMB	hg	g ——— G

Bezüglich der Farbabkürzungen sei noch einmal auf Tabelle 3 verwiesen.

Aus der vorliegenden Aufstellung wird ersichtlich, daß die angegebenen Barbiturate bei diesen zwei Möglichkeiten der Sichtbarmachung einander ziemlich ähneln, so daß eine Differenzierung lediglich auf Grund des Sprühreagens bzw. des UV-Lichtes nicht ohne Schwierigkeit erscheint.

B. EXPERIMENTELLER TEIL

I. PROBLEMSTELLUNG

Die Literaturzusammenstellung bezüglich der Dünnschichtchromatographie veranschaulichte, daß einige Hypnotika nur vereinzelt untersucht worden sind. Dies bietet den Anlaß, im experimentellen Teil dieser Arbeit drei barbiturat-haltige Schlafmittel in vivo und in vitro dünn-schichtchromatographisch zu untersuchen.

Hierfür ausgewählt wurden:

Allylbromallylbarbitursäure	ABA/Handelspräparat:	Vesperone ^R
Butobarbital	BUT/Handelspräparat:	Soneryl ^R
Vinylmethylbutylbarbitursäure	VMB/Handelspräparat:	Speda ^R

II. LITERATURANGABEN

1. Allylbromallylbarbitursäure

Dieses Medikament wurde bei der im Zuge dieser Arbeit gesichteten Literatur bisher nur papierchromatographisch untersucht. Im folgenden Teil soll daher eine dünn-schichtchromatographische Untersuchung in vitro und in vivo angestellt werden.

2. Vinylmethylbutylbarbitursäure

Über dieses Mittel liegt lediglich eine in vitro-Untersuchung von Uhlmann (93) vor. Angaben über in vivo-Versuche konnten bis 1964 nicht gefunden werden. Aus diesem Grunde sollen sich die Experimente im wesentlichen auf die in vivo-Ergebnisse konzentrieren.

3. Butobarbital

Hinsichtlich dieses Hypnotikums liegen bisher nur zwei dünn-schichtchromatographische Arbeiten vor. Eine hiervon liefert Uhlmann (93) über einen in vitro-Versuch. Das andere Ergebnis stammt von Sunshine (89). Dieser erhält nach Körperpassage im Urin einen Rf-Wert von 0,47. Zur Ergänzung soll mit Butobarbital ebenfalls eine Untersuchung in vivo und in vitro vorgenommen werden.

III. VERSUCHSBESCHREIBUNG

1. Versuche in vivo und in vitro

a) Versuche in vitro

Bei diesen Versuchen wurde von den jeweiligen Medikamenten eine 0,1%ige Lösung als Vergleichssubstanz hergestellt. Dazu wurde die entsprechende Tablette in einem Mörser pulverisiert, anschließend auf einer Mikrowaage die erforderliche Menge abgewogen und in 70%igem Methanol gelöst.

b) Versuche in vivo

Ursprünglich waren diese Versuche mit Kaninchen geplant. Die Tierversuche waren im Hinblick auf die Uringewinnung sehr unergiebig. Es war schwierig, nach Applikation der hypnotischen Dosis regelmäßig ausreichende Urinmenge zu erhalten. Die Untersuchungen mußten deshalb mit Versuchspersonen durchgeführt werden. Hierfür wurden Studenten ausgewählt.

Für jedes Medikament wurden sechs weibliche bzw. männliche Versuchspersonen bestimmt. Als Bedingung wurde vorausgesetzt, daß die Probanden gesund waren und während der letzten Woche kein anderes Medikament genommen haben durften.

Untersucht wurden bei jeder Versuchsreihe der Leerurin, d.h. der Urin, der vor Applikation des Mittels gewonnen wurde, und der Morgenurin (8 - 12 Stunden nach Einnahme).

Die Versuche bewegten sich bei jedem Mittel im Bereiche der therapeutischen Dosis. Es wurde jeweils nur eine Tablette verabreicht:

ABA	1 Tablette à 150 mg
VMB	1 Tablette à 150 mg
BUT	1 Tablette à 100 mg

2. Aufarbeitung des Urins

Der Leerurin und der Morgenurin (Urin nach Applikation des Medikamentes) wurden unter gleichen Bedingungen aufgearbeitet und ausgeschüttelt.

Zu Anfang wurden 100 ml des zu untersuchenden Urins auf einem Wasserbad eingedampft. Der Rückstand wurde mit 100 ml Äthanol aufgenommen, mit Weinsäure angesäuert und anschließend 10 Minuten verrührt. Danach wurde der Rückstand filtriert (Filterpapier Schleicher und Schüll Nr. 597). Nunmehr wurde diese wässrige Lösung dreimal mit jeweils 25 ml Diäthyläther p. a. fünf Minuten mit Hilfe eines Rührapparates ausgeschüttelt. Die Ätheranteile wurden

in einem Schütteltrichter gesammelt, dazu kamen zwei Spatelspitzen "carbo activatus siccus p. a." und wasserfreies Natriumsulfat. Das Ganze blieb über Nacht stehen. Am folgenden Morgen wurde der Rückstand abermals filtriert (Schleicher und Schüll Filterpapier Nr. 5893). Über einem Wasserbad von ca. 80°C wurde das Filtrat dann tropfenweise in ein Porzellanschälchen gegeben. Der Äther verdampfte, und der feste Rückstand wurde mit 1 cm³ Äthanol (70%) aufgelöst und sofort auf die Platte übertragen.

3. Herstellung der Platten

Verwendet wurde das Streichgerät der Firma Camag.

Das Adsorbens (Kieselgel DSF-5 mit Fluoreszenzindikator von Camag) wurde nach Gebrauchsanweisung mit Wasser zu einem Brei vermischt und auf Glasplatten (20 x 20 cm) in einer dünnen Schicht aufgetragen. Die Platten waren zuvor mit Äthanol abgerieben worden, um ein besseres Haften des Adsorbens zu gewährleisten. Die gleichmäßige Schichtdicke von ca. 0,25 mm wurde mit dem Streichgerät erzielt.

Von Wichtigkeit war eine körnchenfreie Streichmasse. Dies wurde dadurch erreicht, daß die Zugabe des Wassers allmählich unter schnellem Rühren erfolgte. Nach Abbindung des Gels mit dem Wasser wurde darauf geachtet, daß das Ausstreichen innerhalb von zwei bis drei Minuten erfolgte, sonst kam es vor Beendigung des Ausstreichens zum Absetzen von Wasser im Gerät.

Die fertigen Platten mußten 10 Minuten bei Zimmertemperatur abdunsten. Dann wurden die Ränder der Platten von der Streichmasse gesäubert, um ein späteres Stauben des Kieselgel zu verhindern. Anschließend wurden sie 30 Minuten bei 110°C im Trockenschrank getrocknet.

Waren die Platten länger als einen Tag der Luftfeuchtigkeit ausgesetzt, wurden sie vor Gebrauch nochmals 10 Minuten im Trockenschrank bei 110°C aktiviert.

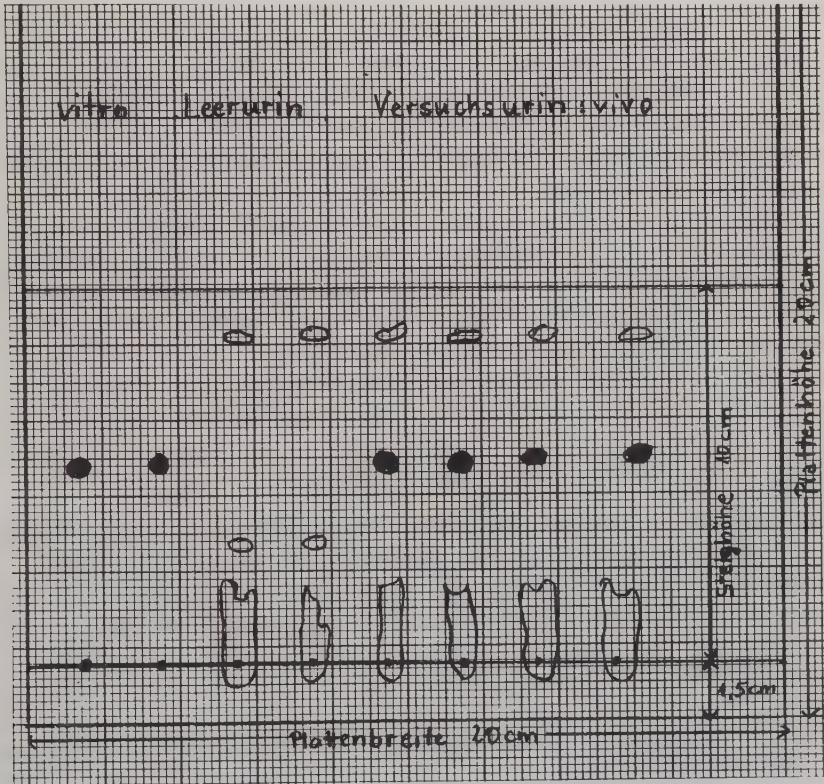
4. Auftragen der Substanzen

Die jeweilige Substanz wurde 1,5 cm vom unteren Plattenrand entfernt aufgetragen. Um ein Breitlaufen der Flecken zu verhindern, wurde eine Blutzuckerpipette benutzt und das Auftragen unter Föhntrocknung bei ca. 25°C vorgenommen.

Die Laufmittelfront wurde 10 cm über der Startlinie als ein dünner Strich markiert.

Aufgetragen wurden jeweils 0,01 - 0,03 ml, das entspricht ungefähr einer Substanzmenge von 15 - 30 der 0,1%igen Testlösung (in vitro).

Eine beschickte Platte hatte ungefähr folgendes Aussehen:



Testversuch (in vitro) :	2 Flecke
Leerversuch :	2 Flecke
in vivo-Versuch :	4 Flecke

5. Angewendete Laufmittel

Zur Untersuchung der Medikamente wurden folgende Laufmittel ausgewählt:

Laufmittel I: Isopropanol/Chloroform/Ammoniak (25%) 45 : 45 : 10

Laufmittel II: Chloroform/Aceton 3 : 1

Bei der Auswahl der Laufmittel wurde nicht auf ein ideales Gemisch Rücksicht genommen, da nur das Mittel als solches zu erfassen war und nicht mehrere Substanzen miteinander verglichen werden sollten.

Von diesen Laufmitteln wurden jeweils 100 ml in eine Entwicklungskammer gegeben (22 x 22 x 7 cm).

Die vorbereitete Platte tauchte etwa 1 cm in die Steigflüssigkeit ein. Die Kammer wurde mit einem Glasdeckel fest verschlossen. Um eine gleichmäßige Dampfsättigung zu erreichen, wurden drei Seitenwände der Kammer mit Filterpapier ausgekleidet. Da es mit dem jeweiligen Laufmittel getränkt war, legte es sich ziemlich dicht an die Glaswände an.

Das Aufsteigen des Laufmittels war durch den Glasdeckel gut zu beobachten. Ein Lösungsmittel wurde nicht länger als zwei Tage benutzt.

ä

6. Das Sichtbarmachen der Substanzen

Da ein Kieselgel mit Fluoreszenzindikator zur Anwendung gelangte, erfolgte die Sichtbarmachung der Substanzen unter UV-Licht (Camag UV-Lampe). Ausreichend war eine Wellenlänge von 254 m μ , um die Substanzflecken als dunkle Stellen auf grünlich fluoreszierendem Untergrund zu erkennen.

7. Auswertung der Ergebnisse

Für die Auswertung wurde jeweils das arithmetische Mittel der einzelnen Rf-Werte genommen.

Auf Grund des "Fischerschen Verfahrens" ^{+) (196)} liegen die Ergebnisse im Bereich des Zufalls. Eine statistische Auswertung ist deshalb nicht möglich; es kann lediglich ein graphischer Überblick gegeben werden.

^{+) Anm.:} mit Hilfe der Tabellen: "Signifikanzschranken für den Vierfelder-Test", S.109-123

IV. ERGEBNISSE

1. Allylbromallylbarbitursäure

Versuche	Laufmittel I		Versuche	Laufmittel II	
	vitro	vivo		vitro	vivo
1	0,47	0,44	1	0,57	--
2	0,46	0,44	2	0,57	0,57
3	0,50	0,48	3	0,57	0,55
4	0,56	0,53	4	0,62	--
5	0,44	0,46	5	0,58	--
6	0,44	--	6	0,65	0,64

Der Nachweis im UV-Licht war positiv.

2. Vinylmethylbutylbarbitursäure

Versuche	Laufmittel I		Versuche	Laufmittel II	
	vitro	vivo		vitro	vivo
1	0,45	--	1	0,58	--
2	0,39	--	2	0,61	--
3	0,42	--	3	0,63	--
4	0,38	--	4	0,66	--
5	0,41	--	5	0,65	--
6	--	--	6	--	--

Uhlmann (93) hat bei seinen Untersuchungen ebenfalls nur in vitro-Werte aufgeführt. Er gibt bei gleichem Laufmittel (Isopropanol/Chloroform/Ammoniak) und Kieselgel G-Platte einen Rf-Wert von 0,56 an. Dieser Wert wird bei den oben angegebenen Rf-Werten nicht einmal annähernd erreicht. Vorliegend ergibt sich eine Schwankungsbreite der Rf-Werte von 0,38 - 0,45.

3. Butobarbital

Versuche	Laufmittel I		Versuche	Laufmittel II	
	vitro	vivo		vitro	vivo
1	0,53	0,53	1	0,54	--
2	0,55	0,54	2	0,57	
3	0,55	--	3	0,55	0,53
4	0,54	--	4	0,51	--
5	0,49	0,54	5	0,53	--
6	0,53	0,51	6	0,57	0,57

Auffallend ist bei der Untersuchung dieses Mittels, daß die in vivo-Versuche ebenfalls nicht alle positiv ausfallen. Auch hierbei kann es an der zu schnellen Elimination oder an der zu niedrigen Dosis liegen. Die Darstellung der gelauften Substanzen erfolgte auch hier nur mit Hilfe des UV-Lichtes (254 m μ).

Diskussion:

Aus den hier aufgezeigten Ergebnissen kann man entnehmen, daß bei Vinylmethylbutylbarbitursäure in keinem Fall ein Nachweis in vivo zu erbringen war und bei Butobarbital die in vivo-Versuche ebenfalls nicht alle ein positives Resultat brachten. Wie bereits erwähnt, ist unter Umständen die Dosis von nur einer Tablette zu gering, um nach Körperpassage noch eine positive Reaktion zu ergeben. Möglich ist auch, daß die Elimination zu schnell erfolgte. Diese Feststellungen könnten für die verkehrsmedizinische Fragestellung von erheblicher Bedeutung sein. So ist es zum Beispiel durchaus möglich, daß ein Unfallbeteiligter am Unfallort Symptome zeigt, die auf Einnahme von Hypnotika oder Sedativa schließen lassen, eine Untersuchung des Urins dennoch negativ ausfällt.

Daraus wird ersichtlich, daß die Papier- und Dünnschichtchromatographie Nachweisgrenzen haben. Man sollte vielleicht die empfindlichere Spektralphotometrie als Zweituntersuchungsgang anschließen und versuchen, ob man mit ihrer Hilfe ein positives Ergebnis erzielen kann.

ALYL BROMHLLYL BARBITURSÄURE [ABA]

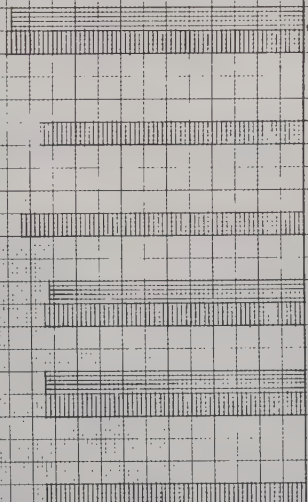
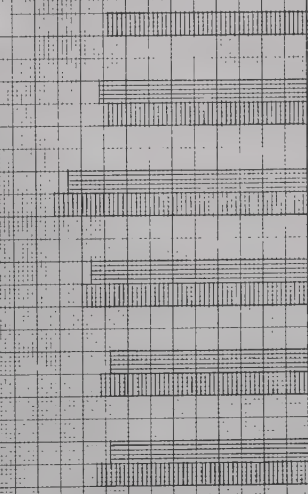
Laufmittel I

Reinert + Isopropanol (Chloroform / Ethanol 1:1:1)

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10

Laufmittel II

Chloroform / Aceton
3:1



Anzahl
der Klüppel

□ = VITRO
▨ = VIVO

B VINYL METHYL BUTYL TERBITURSÄURE [VMB]

Laufmittel I:

Isopropylchloroform / Chloroform / Ethanol (25%)
45 : 45 : 10

Laufmittel II:

Chloroform / Aceton
3 : 1

Rf-Wert

100

0,90

0,80

0,70

0,60

0,50

0,40

0,30

0,20

0,10

0

0

0

0

0

0

0

0

Anzahl
d. Versuche

7

6

5

4

3

2

1

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

G. BUTOBARBITAL[BUT]

Laufmittel I

Isopropylal (Ketoform/Amygdalacetat (25%))
15:45:10

EF-Werte
1000

980

960

940

920

900

880

860

840

820

800

1

2

3

4

5

6

1000

1000

Laufmittel I

Chloroform/Aceton
3/1

1000

980

960

940

920

900

880

860

840

820

800

1

2

3

4

5

6

C. ZUSAMMENFASSUNG

Dieser Arbeit liegt die Aufgabe zu Grunde, die Publikationen über papier- und dünnschichtchromatographische Untersuchungen von barbiturathaltigen Hypnotika soweit als möglich zu erfassen (Januar 1954 bis Dezember 1964).

Die Arbeit soll eine Übersicht ergeben über die in den Veröffentlichungen angewandten Laufmittel, Extrakte, Papiersorten, Plattenarten, Sprühreagenzien und Nachweismethoden mit UV-Licht. Ferner werden die Rf-Werte und Metaboliten der jeweiligen Hypnotika, die sich in den einzelnen Laufmitteln ergaben, kritisch miteinander verglichen und ausgewertet; dies gilt sowohl für die Papier- als auch für die Dünnschichtchromatographie.

Im experimentellen Teil dieser Arbeit werden drei barbiturathaltige Schlafmittel mit eigenen dünnschichtchromatographischen Versuchen untersucht.

D. LITERATURVERZEICHNIS

1. Algeri, E., A. J. Mc. Bay: Paperchromatography of urinary metabolites of pentobarbital. *Amer. J. Clin. Path.* 23, 654-660 (1953)
2. Algeri, E., A. J. Mc. Bay: Metabolite of Phenobarbital in Human Urine. *Science*, Washington 123, 183-184 (1956)
3. Algeri, E., J. Walker: Paper chromatography for identification of the common barbiturates. *Amer. J. Clin. Path.* 22, 37-40 (1952)
4. Allgen, L. G.: Some Barbiturate Metabolites in Man studied by Paper chromatography. *Acta chem. scand.* 8, 1101 (1954)
5. Allgen, L. G.: Separation and identification of barbiturates in biological material by paper chromatography. *Scand. J. Clin. Laborat. Invest.* 9, 71-79 (1957)
6. Baehler, B.: Révélation par microsublimation de chromatogrammes sur couche mince. *Pharmaceut. acta Helvet.* 39, 457-459 (1964)
7. Bäumler, J.: Papierchromatographischer Nachweis von Barbitursäure-derivaten in toxikologischen Analysen. *Mitt. Lebensmitt. Hyg.* 48, 135-145 (1957)
8. Bäumler, J., S. Rippstein: Die Dünnschichtchromatographie als Schnellmethode zur Analyse von Arzneimitteln. *Pharmaceut. acta Helvet.* 36, 382-388 (1961)
9. Barilari, E. M.: Identification and separation of barbiturates and thio-barbiturates in pure drugs by paper chromatography and microcrystallography. Application to toxicology. *Arch. Farm. Bioqim. Tucumán* 7, 5-9 (1955)
10. Bickel, H. M.: Zum Stoffwechsel der Barbiturate, insbesondere der Cycloheptenyl-Äthyl-Barbitursäure. *Med. Diss. Basel* 1960
11. Burmester, K.: Eine papierchromatographische Methode zum Nachweis kleinster Barbituratmittel mit weitgehender Unterscheidungsmöglichkeit der einzelnen Barbitursäureschlafmittel. *Med. Diss. Hamburg* 1955
12. Butler, T. C.: Metabolic conversion of phenobarbital to the p-hydroxy derivative. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, Baltimore 113, 9 (1955)
13. Cochlin, J., J. W. Daly: The use of thin-layer chromatography for the analysis of drugs. Isolation and identification of barbiturates and non barbiturates hypnotics from urine, blood and tissues. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, Baltimore 139, 154-159 (1963)

14. Cooper, J. R., B. Brodie: The enzymatic metabolism of Hexobarbital. J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore 114, 409-417 (1955)
15. Curry, A. S.: The separation of phenobarbitone and diphenylhydantoin. Analyst. 80, 902-903 (1955)
16. Curry, A. S.: A note on the paperchromatographic separation of phenobarbitone metabolites. J. Pharmacy Pharmacol., London 7, 604-605 (1955)
17. Curry, A. S.: A note on a urinary metabolite of phenobarbitone. J. Pharmacy Pharmacol., London 7, 1072-1073 (1955)
18. Curry, A. S.: The detection of β -bromallyl-barbiturates on paperchromatograms. Acta pharmac. tox., K'hvn 13, 357-358 (1957)
19. Degen, W., G. Preisser: Erfahrungen beim fällungsanalytischen und papierchromatographischen Nachweis von Kalypnon. Arch. Toxikol. 18, 335-337 (1960)
20. Deininger, R.: Über den Nachweis der Barbiturate mittels der Papierchromatographie. Dtsch. Apoth.-Ztg., Stuttgart 94, 596-597 (1954)
21. Deininger, R.: Papierchromatographischer Nachweis der Barbitursäuren. Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 5, 472-475 (1955)
22. Deininger, R.: Papierchromatographischer Nachweis der Methylierung von Nor-Evipan zu Evipan. Arch. exper. Path. Pharmac., Leipzig 225, 127-129 (1955)
23. Deininger, R.: Über Wirkungsänderungen der Barbiturate durch Beeinflussung der Methylierungsvorgänge im Stickstoff in vivo. Arch. exper. Path. Pharmac., Leipzig 227, 316-327 (1956)
24. Dietz, W., K. Soehring: Experimentelle Beiträge zum Nachweis von Thiobarbitursäuren aus dem Harn mit Hilfe der Papierchromatographie. Arch. Pharmazie, Weinheim 290 (62), 80-97 (1957)
25. Doenicke, A.: Beeinträchtigung der Verkehrssicherheit durch Barbiturat-medikation und durch die Kombination Barbiturat/Alkohol. Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 12, 1050-1054 (1962)
26. Dokumenta Geigy. Wissenschaftl. Tab. 6. Aufl. 1960
27. Dybing, F.: Isolation and identification of Ethyl-piperidyl-barbituric Acid in Forensic-Chemistry. Acta pharmac. tox., K'hvn 11, 72-78 (1955)
28. Eberhardt, H., K. J. Freundt u. a.: Der dünn-schichtchromatographische Nachweis von Schlafmitteln als Reinsubstanz und nach Körperpassage. Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 12, 1087-1089 (1962)
29. Fischer, R., N. Otterbeck: Zum Nachweis von Barbituraten, einiger Thyreostatica, Phenothiazine und Psychotonica mittels "Test-Tube" Chromatographie. Sc. pharmaceut., Wien 26, 184-191 (1958)

30. Fischl, J., S. Segal: The identification of barbiturates by paperchromatography. Clin. Chem. 7, 252-256 (1961)
31. Frahm, M., A. Göttersleben u. a.: Erfahrung mit der Dünnschichtchromatographie beim Nachweis von Arzneimitteln. Mitt. Dtsch. Ges. Verkehrsmed. 10, 19-22 (1961)
32. Frahm, M., A. Göttersleben u. a.: Die Identifizierung von Schlafmitteln aus wässrigen Lösungen und Harn mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie. Pharmaceut. acta Helvet. 38, 785-804 (1963)
33. Frey, H. H.: Vergleichende Untersuchungen zum Stoffwechsel intravenöser Kurznarkotika. Arch. internat. pharmacodyn. therap., Gand 118, 13-18 (1959)
34. Frey, H. H., G. Eberhardt u. a.: Quantitative Papierchromatographie von Barbitursäurederivaten aus dem Plasma bei Schlafmittel-Vergiftungen. Arch. Toxikol. 18, 189-193 (1960)
35. Frey, H. H., F. Sudeney u. a.: Vergleichende Untersuchungen über Stoffwechsel, Ausscheidung und Nachweis von Schlafmitteln aus der Barbitursäure-Reihe. Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 9, 294-297 (1959)
36. Gänshirt, H., Malzacher: Die Dünnschichtchromatographie in der Arzneimittelanalyse. Arch. Pharmazie, Weinheim 293(65), 925-932 (1960)
37. Goebel, K.: Über die Ausscheidung von Schlafmitteln mit dem menschlichen Harn und den Nachweis ihrer Ausscheidungsprodukte. Nat. Diss. FU Berlin 1960
38. Goldschmidt, St., Fr. W. Koss: Der Stoffwechsel von Barbitursäure-Derivaten III: Der Stoffwechsel des Phanodorms in der Ratte. Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 316, 224-232 (1959)
39. Goldschmidt, St., F. Koss: Der Stoffwechsel von Barbitursäure-Derivaten IV: Der Abbau des Phanodorms in vitro. Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 316, 233-240 (1959)
40. Goldschmidt, St., R. Wehr: Der Metabolismus von Veronal. Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 308, 9-19 (1957)
41. Grüne, A.: Literaturzusammenstellung über Papierchromatographie. Heft 1-9, Schleicher und Schüll, Dassel 1946-1959
42. Henrichs, J.: Der dünn-schichtchromatographische Nachweis einer Reihe von Barbituraten und von drei Nichtbarbituraten. Med. Diss. Bonn 1962
43. Hilf, R., G. Lightbourn: Identification of barbiturates by paper chromatography. J. Laborat. Clin. Med., St. Louis 54, 320-324 (1959)
44. Hjelt, E., K. Leppänen u. a.: A new spray reagent for paper chromatography of barbiturates. Analyst. 80, 706-707 (1955)

45. Horsch, W.: Zur Analytik der Äthylcrotylbarbitursäure.
Pharmazie, Berlin 12, 122-125 (1957)
46. Hübner, G., E. Pfeil: Der Nachweis von Barbituraten.
Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 296, 225-228 (1954)
47. Jaschke, A.: Die papierchromatographische Trennung von Schlafmitteln, insbesondere von Barbitursäurederivaten und ein Schnellnachweis im biologischen Material. Med. Diss. Med. Ak., Dresden 1963
48. Kala, H.: Zur Analytik der Barbiturate. Mitt. Dtsch. Pharmazeut. Ges. 29, 188-189 (1959)
49. Kjaer, A., T. Rubinstein: Paper chromatography of Thioureas.
Acta chem. scand. 7, 528-536 (1959)
50. Klöcking, H. P.: Verwendung wasserfreier Systeme für papierchromatographische, toxikologische Barbituratanalysen.
Arch. Toxikol. 19, 79-84 (1961)
51. Klöcking, H. P.: Das Keilsteifenverfahren in der chemisch-toxikologischen Barbituratanalyse. Arch. Toxikol. 19, 273-274 (1961)
52. Klöcking, H. P.: Nachweis von Barbitursäurederivaten auf Papierchromatogrammen mittels der Chlor-Benzidin-Reaktion.
Pharmazie, Berlin 17, 218-219 (1961)
53. Klöcking, H. P.: Der chemische Nachweis von Barbituraten auf Papierchromatogrammen. Z. med. Labortechn. 3, 289-300 (1962)
54. Klöcking, H. P.: Über den chemischen Nachweis von Brevinarcon^R, Thiogenal^R, Thiotyr^R und Trapanal^R auf Papierchromatogrammen.
Pharmazie, Berlin 18, 342-345 (1963)
55. Ledvina, M., B. Chundella u. a.: Toxikologischer Nachweis über Barbitursäurederivate mittels der Papierchromatographie.
Cs. Farm. 4, 386-388 (1955)
56. Lehmann, J., V. Karamustafaoglu: Rapid differentiation of barbiturates in blood serum by thin-layer-chromatography. Scand. J. Clin. Laborat. Invest. 14, 554-558 (1962)
57. Liebich, H.: Schnellbestimmung von Arzneimitteln in der Apotheke mit Dünnschichtchromatographie. Dtsch. Apoth. Ztg., Stuttgart 99, 1246-1248 (1959)
58. Luchmann, A.: Nutzen und Gefahren sedierender bzw. hypnotischer Medikamente aus klinischer Sicht. Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 11, 1054-1057 (1961)
59. Macek, K.: Papierchromatographie von Barbituraten. Arch. Pharmazie Weinheim 293, 545-550 (1960)
60. Machata, G.: Dünnschichtchromatographie als klinische Untersuchungsmethode. Wien. klin. Wschr. 71, 301-302 (1959)

61. Machata, G.: Dünnschichtchromatographie in der Toxikologie. Mikrochim. Acta, Wien , 79-86 (1960)
62. Machata, G.: Nachweis von Hydantoinderivaten in der gerichtschemischen Praxis. Arch. Toxikol. 19, 327-337 (1961/62)
63. Mohrschulz, W.: Versuche zur Papierchromatographischen Differenzierung von Schlafmittelgiften im Urin. Arch. Pharmazie, Weinheim 289(61), 508-521 (1956)
64. Mohrschulz, W.: Praktische Winke für den Nachweis von Barbitursäure-derivaten in pharmazeutischen Zubereitungen. Mitt. Dtsch. Pharmazeut. Ges. 26, 117-122 (1956)
65. Negwer, M.: Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyma. 2. Auflage, Stuttgart 1961
66. Neil, M. W., J. E. Payton: Application of the petroleum ether-methanol solvent system to the analysis of common barbiturates by paper chromatography. Med. Sci. Law, 2, 4-12 (1961)
67. Paulus, W.: Der dünn-schichtchromatographische Nachweis von einigen Barbituraten und barbituratfreien Schlafmitteln. Arch. Toxikol. 20, 191-193 (1963)
68. Paulus, W., R. Keymer: Der Nachweis von Contergan und Doriden insbesondere in Leichteilen. Arch. Toxikol. 20, 38-43 (1963)
69. Pfeil, E., H. J. Goldbach: Zur Bestimmung von Barbitursäurederivaten. Dtsch. Zschr. gerichtl. Med. 43, 91 (1954)
70. Preuss, F. R., R. Kopp: Zur Analytik des 1-Äthinyl-cyclohexyl-carbamats (Valamin^R) und des 1-Äthinyl-cyclohexyl-allophanats (Dolcental^R). Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 9, 255-262 (1959)
71. Probst, H.: Beiträge zur Analytik basisch substituierter Barbitursäuren und zur Bildung der Äthylidialursäure. Med. Diss. Leipzig 1964
72. Raventós, P.: The distribution in the body and metabolic fate of barbiturates. J. Pharmacy Pharmacol., London 6, 217-235 (1954)
73. Relyveld, P.: Identificatie von Barbitalen Door Middel van Papierchromatographie. Pharmaceut. wbl., Amsterdam 92, 621-624 (1957)
74. Riebeling, C., H. Burmeister: Papierchromatographischer Nachweis kleinster Barbitursäuremengen. Klin. Wschr. 32, 1057-1058 (1954)
75. Rote Liste 1965. Verzeichnis pharmazeutischer Spezialpräparate. Aulendorf 1965
76. Sabatino, F. J.: Isolation and identification of barbiturates by paper chromatography. J. Assoc. off. agric. Chemists 37, 1001-1004 (1954)
77. Sarsunova, M., V. Schwarz: Einige Möglichkeiten der Ausnutzung der Dünnschichtchromatographie ohne Bindemittel in der Arzneimittelanalyse. Pharmazie, Berlin 18, 207-209 (1964)

78. Schmidlin-Mészáros, J.: Erfahrungen mit der Papierchromatographie bei toxikologischen Untersuchungen. *Chimia, Zürich* 12, 275-281 (1958)
79. Schmidt, G.: Der intravitale und postmortale Abbau von Barbitalen. *Arch. Toxikol.* 17, 93-150 (1958)
80. Schmidt, G.: Papierchromatographische Vorprobe bei der toxikologischen Harnanalyse. *Dtsch. Zschr. gerichtl. Med.* 49, 259-280 (1959)
81. Schmidt, G.: Forensisch wichtige Fragen der Barbituratausscheidung im Harn. *Arzneimittel-Forsch.*, Aulendorf 12, 1081-1085 (1962)
82. Seifert, R.: Papierchromatographische Erfassung einiger wichtiger Barbitursäurederivate. *Arzneimittel-Forsch.*, Aulendorf 6, 413-414 (1956)
83. Serick, E., G. Stille u. a.: Über die Ausscheidung von Hexamid. *Aerztl. Forschg.*, Wörishofen 11, 1/264-265 (1957)
84. Stahl, E.: *Dünnschichtchromatographie. Ein Laboratoriumshandbuch.* Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962
85. Stanier, C., Ch. Lapière u. a.: Les barbituriques: Recherche et dosage dans les préparations pharmaceutiques. *Ann. pharmaceut. franc.* 14, 384-398 (1956)
86. Stanier, C., Ch. Lapière u. a.: Versuche zur Trennung von Barbituraten. *Svensk. farm. tskr.* 61, 34-41 (1957)
87. Strulik, E., A. Jaschke: Zur schnellen Bestimmung von Schlafmitteln und Alkaloiden im klinischen Labor durch vereinfachte papierchromatographische Anordnung. *Ärztl. Lab.* 7, 381-384 (1961)
88. Sudeney, F.: Untersuchungen über Abbau und Ausscheidung gebräuchlicher Schlafmittel aus der Barbitursäurereihe nach oraler Einnahme beim Menschen. *Vet. med. Diss. Tierärztl. H.*, Hannover 1958
89. Sunshine, I.: Use of thin layer chromatography in the diagnosis of poisoning. *Amer. J. Clin. Path.* 40, 576-582 (1963)
90. Takabatake, E.: The in vitro metabolism of ethylhexabital by rat liver slices. *Pharm. Bull.*, S. Francisco 3, 398-402 (1955)
91. Tochino, J.: Studies of 5-cyclohexenyl-1,5-dimethyl-barbituric acid. *Wakajama med. Rep.* 3, 27-38 (1956)
92. Tsukamoto, H., E. Takabatake: Metabolism of drugs. Excretion rate of a metabolite of ethylhexabital. *Pharm. Bull.*, S. Francisco 3, 239-244 (1955)
93. Uhlmann, H. J.: Dünnschichtchromatographische Bestimmung von Schlafmitteln. *Pharmaz. Ztg.*, Berlin 109, 1998-2000 (1964)
94. Vidic, E.: Die Anwendung papierchromatographischer Methoden beim forensischen Sucht-mittelnachweis. *Arzneimittel-Forsch.*, Aulendorf 5, 291-295 (1955)

95. Vidic, E.: Der Nachweis von Arzneistoffen im Körper auffällig gewordener Verkehrsteilnehmer. Mitt. Dtsch. Ges. Verkehrsmed. 8, 51-70 (1960)
96. Vidic, E., K. Goebel: Nachweis der renalen Ausscheidungsprodukte von Schlafmitteln. Arch. Toxikol. 19, 85-111 (1961)
97. Wagner, H. J.: Die Bedeutung der Untersuchung von Blut- bzw. Harnproben auf Arzneimittel nach Verkehrsunfällen auf Grund der Überprüfung von 2060 Personen. Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 11, 992-995 (1961)
98. Wickström, A., B. Salvesen: The separation and identification of some barbiturates by paper partition chromatography. J. Pharmacy Pharmacol., London , 98-102 (1952)

Nachschlagewerke:

1. Internationale Bibliographie der Zeitschriftenliteratur
Abt. A und B
(1954 bis einschließlich 1964)
ab 1965:
Internationale Bibliographie der Zeitschriftenliteratur aus allen
Gebieten des Wissens (kombinierte Folge)
2. Quaterly Cumulative Index Medicus
(1954 bis einschließlich 1956)
Current List of Medical Literature
(1957-1959)
Cumulated Index Medicus
(1960-1965)
3. Jahresverzeichnis der deutschen Hochschulschriften
(1954-1963)

LEBENS LAUF

Am 19. Januar 1941 wurde ich, Barbara Heinrich geb. Sattler, als älteste zweier Töchter des Berufsoffiziers Horst Sattler und dessen Ehefrau Gisela, geb. Eulenstein, in Greiz/Thüringen geboren. 1947 wurde ich in die Grundschule in Zeulenroda/Thür. eingeschult. Nach achtjährigem Besuch legte ich die Abschlußprüfung ab. 1955-1956 besuchte ich die Landwirtschaftliche Berufsschule, da mir die Zulassung zur Oberschule aus politischen Gründen verweigert wurde.

Von 1956-1961 besuchte ich die Hans Carossa-Schule in Berlin-Spandau. Dort legte ich am 21. Februar 1961 die Reifeprüfung des neusprachlichen Zweiges ab.

Im Sommersemester 1961 begann ich mit dem Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Am 21. Oktober 1963 bestand ich hier die ärztliche Vorprüfung. Während des Sommersemesters 1964 studierte ich am Klinikum Essen. Im Wintersemester 1964/65 kehrte ich an die Johannes Gutenberg-Universität nach Mainz zurück und beendete hier am 17. Juli 1967 das Staatsexamen.

